



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 167 526** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 01 N 59/16, A 61 L 2/16, C**  
**23 C 14/14**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96113096/02, 01.11.1994

(24) Дата начала действия патента: 01.11.1994

(30) Приоритет: 18.11.1993 US 08/154,490  
18.11.1993 US 08/154,693  
02.02.1994 US 08/190,617

(43) Дата публикации заявки: 20.03.1999

(46) Дата публикации: 27.05.2001

(56) Ссылки: GB 2073024 A, 14.10.1981. GB 2134791  
A, 22.08.1984. US 4590031, 20.05.1986. DE  
2530487 A, 27.01.1977. EP 0488269 A,  
03.06.1992. US 4476590 A, 16.10.1980. US  
4615705 A, 07.10.1986. SU 932842, 07.05.1983.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 18.06.1996

(86) Заявка РСТ:  
CA 94/00604 (01.11.1994)

(87) Публикация РСТ:  
WO 95/13704 (26.05.1995)

(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25,  
стр.3, ООО "Городисский и Партнеры",  
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:  
ВЕСТЕЙМ БИОМЕДИКАЛ КОРП. (СА)

(72) Изобретатель: Роберт Эдвард БАРРЕЛЛ (СА),  
Прасад Шрикришна АПТЕ (СА), Кашмир Сингх  
ДЖИЛЛ (СА), Родерик Джон ПРИХТ  
(СА), Лэрри Рой МОРРИС (СА), Катрин Лаури  
МАКИНТОШ (СА), Садхиндра Бхарат САНТ  
(СА)

(73) Патентообладатель:  
ВЕСТЕЙМ БИОМЕДИКАЛ КОРП. (СА)

(74) Патентный поверенный:  
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) АНТИМИКРОБНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

(57)

Изобретение относится к антимикробным  
покрытиям и порошкам, а также способу их  
нанесения на медицинские устройства.  
Покрытия и порошки получают  
преимущественно при осаждении  
антимикробного биологически совместимого  
металла методом вакуумного осаждения из  
паровой фазы, при этом в покрытии создается  
атомная неупорядоченность, приводящая к  
длительному высвобождению ионов металла и  
достижению антимикробного эффекта. 5 с. и  
48 з.п. ф-лы, 16 табл., 2 ил.

RU 2167526 C2



Фиг. 1

RU 2167526 C2



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 167 526** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl. <sup>7</sup> **A 01 N 59/16, A 61 L 2/16, C**  
**23 C 14/14**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96113096/02, 01.11.1994  
(24) Effective date for property rights: 01.11.1994  
(30) Priority: 18.11.1993 US 08/154,490  
18.11.1993 US 08/154,693  
02.02.1994 US 08/190,617  
(43) Application published: 20.03.1999  
(46) Date of publication: 27.05.2001  
(85) Commencement of national phase: 18.06.1996  
(86) PCT application:  
CA 94/00604 (01.11.1994)  
(87) PCT publication:  
WO 95/13704 (26.05.1995)  
(98) Mail address:  
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,  
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery",  
Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:  
VESTEJM BIOMEDIKAL KORP. (CA)  
(72) Inventor: Robert Ehdvard BARRELL (CA),  
Prasad Shrikrishna APTE (CA), Kashmir Singkh  
DZhilL (CA), Roderik Dzhon PRIKhT  
(CA), Leherri Roj MORRIS (CA), Katrin Lauri  
MAKINTOSH (CA), Sadkhindra Bkharat SANT  
(CA)  
(73) Proprietor:  
VESTEJM BIOMEDIKAL KORP. (CA)  
(74) Representative:  
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **ANTIBACTERIAL MATERIALS**

(57) Abstract:  
FIELD: medicine. SUBSTANCE: invention  
relates to antibacterial coatings and  
powders, methods of their application on  
medicinal devices. Coatings and powders are  
obtained preferably in precipitation of an  
antibacterial biologically compatible metal  
by method of vacuum precipitation from vapor  
phase. Atomic disorderness making in coating  
results to the prolonged release of metal  
ions and attainment of antibacterial effect.  
EFFECT: improved method of making,  
antibacterial effect. 53 cl, 16 tbl, 25 ex



Фиг. 1

RU 2 167 526 C2

RU 2 167 526 C2

Изобретение относится к способам создания антимикробных металлических покрытий, тонких пленок и порошков, которые при контакте со спиртом или электролитом обеспечивают длительное высвобождение антимикробных металлов.

В медицине давно существует насущная потребность в эффективных антимикробных покрытиях. Врачи разных специализаций и, прежде всего хирурги, использующие в своей работе многочисленные медицинские инструменты: от ортопедических штифтов, металлических пластинок и имплантатов до накладываемых на рану повязок и мочеточниковых катетеров, должны постоянно заботиться о предупреждении инфекции. Недорогое антимикробное покрытие также находит себе применение в медико-санитарной помощи, направленной на потребителей в производстве продуктов личной гигиены, а также в создании биомедицинского/биотехнологического лабораторного оборудования. Термин "медицинское устройство" в контексте настоящего изобретения распространяется на все такие продукты.

Антимикробное действие таких ионов металла, как Ag, Au, Pt, Pd, Ir, (т. е. благородных металлов.), Sn, Sb, Cu и Zn хорошо известно (см. Morton H.E., *Pseudomonas in Disinfection, sterilization and Preservation*, Ed.S.S. Block. Lea and Febiger, 1977 and Grier N, *Silver and Its Compounds in Disinfection, Sterilization and Preservation*, Ed.S.S. Block, Lea and Febiger, 1977).

Из всех ионов металлов, обладающих антимикробными свойствами, эффект серебра, по всей видимости, наиболее известен в связи с необычайно высокой биологической активностью этого металла при низких концентрациях. Такое явление известно как олигодинамическое действие. В современной медицинской практике для предупреждения и лечения бактериальных инфекций используются как неорганические, так и органические растворимые соли серебра. В связи с тем, что такие соединения эффективны в виде растворимых солей, они не могут обеспечивать длительной защиты от инфекции из-за потери свободных серебряных ионов через их вымывание или комплексообразование. Поэтому для решения такого рода возникающей проблемы указанные соединения нужно использовать повторно. А повторное применение не всегда возможно в медицинской практике, особенно в случае использования жизненно необходимого или имплантируемого устройства.

Предпринимались попытки замедлить высвобождение ионов серебра в ходе лечения посредством создания серебросодержащих комплексов, имеющих меньшую степень растворимости. Так, например, патент США 2785153 раскрывает предлагаемый для этой цели коллоидный серебряный белок. Такие соединения обычно приготавливаются в виде кремов. Однако указанные соединения не приобрели широкого распространения в медицинской области в связи с их ограниченной эффективностью. Скорость высвобождения ионов серебра в этом случае чрезвычайно низка. Кроме того, покрытия, приготавливаемые на основе таких соединений, имеют ограничения, связанные с проблемами

адгезии, плохой счищаемостью и сроками хранения.

Было предложено использовать серебросодержащие металлические покрытия в качестве антимикробных средств. (В частности, см.: Dsitch et al., *Anti-microbial Agents and Chemotherapy*, Vol. 23 (3), 1983, pp. 356-359 и Mackeen et al., *Anti-microbial Agents and Chemotherapy*, Vol. 31 (1), 1987, pp. 93-99). В целом, однако, принято считать, что сами по себе такие покрытия не обеспечивают нужной степени эффективности, поскольку при этом происходит лишь незначительная диффузия серебряных ионов из металлических покрытий.

Серебряные металлические покрытия производятся Спайр Корпорацией, США (Spire Corporation, USA) под торговым наименованием СПИ-АРГЕНТ (SPI-ARGENT). Покрытие создается при помощи пучка ионов, сопровождающего процесс нанесения.

Устойчивое к инфекции покрытие не проникает в водные растворы, как показывают тесты по зональному ингибированию, что лишний раз подтверждает тот факт, что серебряные металлические покрытия не высвобождают серебряные ионы в количестве, необходимом для антимикробного действия.

В свете неудачи использования металлических серебряных покрытий для целей создания нужной антимикробной эффективности в ряде других исследований было уделено внимание изучению новых способов активации. В рамках одной из таких технологий используется электрическая активация металлических серебряных имплантатов (см. Marino et al. *Journal of Biological Physics*, Vol. 12, 1984, pp. 93-98). Электрическая стимуляция

металлического серебра не всегда практически возможна, особенно в случае мобильных пациентов. Попытки преодолеть эту проблему включают усиление *in situ* электрических процессов с помощью гальванических элементов. Металлические полосы или слои различных металлов накладывают на устройство в виде тонких пленочных покрытий. Гальванический элемент образуется в процессе контактирования друг с другом двух металлов, помещенных в электропроводящую жидкость. При этом один из металлических слоев действует как анод, который растворяется в электролит. А второй металл функционирует в качестве катода, питающего электрохимический элемент. Так, например, в случае чередующихся слоев Cu и Ag, Cu выполняет роль анода, который высвобождает  $Cu^{+}$  в электролит. Более благородные металлы, например Ag, действуют как катод, который не подвергается ионизации и не проходит в раствор в больших количествах. Иллюстрацией устройства такого вида служит устройство, раскрытое в патенте США 4886505 (Hfaynes et al. выдан 12 декабря 1989 г.). Патент раскрывает покрытия, полученные напылением двух или более различных металлов при наличии такого переключения на один из них, что если переключатель закрыт, достигается высвобождение металлического иона.

В предшествующих работах было показано, что можно получить пленку, состоящую из тонких чередующихся слоев различных металлов, таких как серебро и

медь, для целей их растворения, если первоначально поверхность была протравлена. В этом случае процесс травления приводит к образованию высокотекстурированной поверхности (см. M. Tanemura, J. Vac. Sci. Technol., 1986, 5, 2369-2372). Следует отметить, однако, что создание таких многослойных пленок представляет собой длительный и дорогостоящий процесс.

Однако электрическая стимуляция металлических покрытий не дает приемлемого решения проблемы растворения. Следует отметить, что гальваническое действие происходит в случае наличия электролита и связи между двумя металлами в гальванической паре. Поскольку происходит гальваническая коррозия, которая имеет место прежде всего на разделе границы между двумя металлами, электрический контакт не может долго поддерживаться. И поэтому постоянное высвобождение металлических ионов в течение длительного периода времени оказывается невозможным. Кроме того, гальванического действия по высвобождению металла, например серебра, достичь трудно. Как указывалось выше, металлические ионы, обладающие антимикробным действием, относятся к благородным металлам, таким как Ag, Au, Pt и Pd. Имеется немного металлов, более благородных, чем указанные выше, которые могут выполнять функцию катодов, способствующих высвобождению благородного металла, такого как Ag, на аноде.

Второй подход к активации металлической поверхности связан с нагреванием или использованием химических веществ. В патентах США 4476590 и 4615705 Scales et al. выданы соответственно 16 октября 1980 г. и 7 октября 1986 г.) раскрываются способы активации серебряных поверхностных покрытий, наносимых на имплантируемые эндопротезы для целей придания им устойчивости к биологической эрозии, в результате чего последняя происходит при нагревании свыше  $180^{\circ}\text{C}$  и при контакте с перекисью водорода. Однако предлагаемый вид обработки ограничен субстратом/устройствами, которые могут подвергаться такому покрытию и дальнейшей активации.

Таким образом, все еще существует потребность в эффективном, недорогом антимикробном материале, который обладал бы следующими свойствами:

- продолжительное высвобождение антимикробного агента в терапевтически высоких концентрациях;
- применимость во множестве устройств и материалов;
- приемлемый срок годности; и
- низкая токсичность для млекопитающих.

Металлические покрытия производятся в виде тонких пленок посредством техники осаждения из паровой фазы, такой, например, как напыление. Тонкие пленки металлов, сплавов, полупроводников и керамики широко используются в производстве компонентов электронных устройств. Для этих и других видов их конечного применения требуется, чтобы тонкие пленки изготавливались в виде плотных, кристаллических структур с минимальным числом дефектов. Пленки часто

прокаливают после нанесения для усиления зернистости и процесса рекристаллизации с созданием стабильных свойств. Обзор технологий нанесения металлических пленок сделан в работах Буншаха с соавт. и Торнтон (Bunshah R. F. et al., "Deposition Technologies for Films and Coatings" Noyes Publication, N. J., 1982 and J.A. Thornton, "Influence of Apparatus Geometry and Deposition Conditions on the Structure and Topography of Thick Sputtered Coatings", J. Vac. Sci. Technol., 11(4), 666-670, 1974).

В патенте США N 4325776 (Menzel, выдан 20 апреля 1982 г.) раскрывается способ получения крупнозернистого покрытия или пленок с содержанием единичных кристаллов металла для целей использования их в интегрированных сетях. Металлические пленки получают при осаждении на охлажденном субстрате (ниже  $90^{\circ}$ ), так чтобы металлический слой находился в аморфной фазе. Затем металлический слой отжигают в ходе нагревания субстрата примерно до комнатной температуры. Конечный продукт обладает зернистостью крупного диаметра и высокой однородностью, что позволяет достичь более высоких плотностей без помех в виде электромиграции.

Были предложены такие соли серебра, как нитрат, белковые производные, ацетат, лактат и цитрат, для использования в антимикробных покрытиях для медицинских устройств. Во многих больницах в повязках, накладываемых на ожоговые раны, применяется нитрат серебра. Известно, что такие соли обладают более высокой эффективностью, чем металл серебра. Механизм, благодаря которому достигается большая эффективность таких соединений, связан с наличием постоянной ионизации/диссоциации, создающей ион  $\text{Ag}^+$ . Доступность иона серебра значительно снижается внутри организма или при контакте с жидкостями или тканями. В связи с высоким содержанием хлорида в таких жидкостях серебро осаждается или связывается в виде нерастворимого хлорида серебра ( $K_{sp} = 1.7 \cdot 10^{-10}\text{M}$ ). В результате этого процесса, для целей достижения от соли серебра той же эффективности, как и в случае воды, в любых средах, содержащих осадки (преимущественно хлорид), должно присутствовать избыточное количество серебра.

Нанокристаллические материалы в виде порошков, пленок и хлопьев представляют собой однофазные или многофазные поликристаллические материалы, размер зерна которых по крайней мере в одном измерении составляет несколько (обычно  $<20$ ) нанометров. Тонкозернистые порошки (размер частиц  $<5$  микрон) могут быть нанокристаллическими или, что более типично, иметь размер  $>20$  нм. Нанокристаллические материалы и тонкозернистые порошки могут быть приготовлены с помощью многочисленных методов газовой конденсации, при которых осаждаемый материал, находящийся в основном в паровой фазе, в случае, например, испарения или напыления, переносится далее в относительно большой объем, в котором возможно регулировать параметры среды, образуемой рабочим газом, а также

температуру. Атомы осаждаемого материала сталкиваются с атомами рабочего газа, после чего происходит их быстрая конденсация из паровой фазы на холодный субстрат, такой как охлажденный жидким азотом фингер. В принципе, для получения нанокристаллических материалов подходит любой способ, с помощью которого возможно создавать очень тонкозернистые поликристаллические материалы. В частности, такие методы включают испарение, такое как дуговое испарение, осаждение в паровой фазе из электронного пучка, эпитаксия молекулярного пучка, ионный поток, напыление, напыление с применением магнетрона и реактивное напыление (см., например, Froes F.H. et al., "Nanocrystalline Metals for Structural Applications", JOM, 41 (1989), N 6, pp. 12-17.; Biringer, Rainer et al., "Nanocrystalline Materials - A First Report, Proceedings of JIMIS-4; and Gleiter H., "Materials with Ultrafine Mikrostructure: Retrospectives and Prospectives", Nanostructured Materials, Vol. 1992, 1, pp. 1-19 и приведенных в работах ссылки).

Настоящее изобретение направлено на создание металлического покрытия. Было обнаружено, что, несмотря на существовавшую ранее противоположную точку зрения, возможно получить металлические покрытия из антимикробного металлического материала посредством создания атомной неупорядоченности в материалах при осаждении из паровой фазы в условиях, ограничивающих диффузию, которые позволяют достичь "замораживания" атомной неупорядоченности. Было обнаружено, что полученные таким образом антимикробные покрытия обеспечивают длительное высвобождение разных видов металла в раствор для целей достижения антимикробного эффекта.

Основное открытие, касающееся связи "атомной неупорядоченности" с повышением растворимости, имеет множество практических приложений. Авторы настоящего изобретения показали, что атомная неупорядоченность, сказывающаяся на растворимости, может быть создана в других формах материалов, таких, например, какими являются металлические порошки. Настоящее изобретение имеет также применение за пределами антимикробных металлов, распространяясь на любой металл, металлический сплав или соединение металла, включая в том числе полупроводник или керамические материалы, из которых нужно получить длительное высвобождение того или иного металла в раствор. Так, например, материалы, обладающие повышенной или регулируемой растворимостью металла, нашли практическое применение в датчиках, переключателях, предохранителях, электродах и батареях.

Используемый в контексте настоящего изобретения термин "атомная неупорядоченность" включает наличие высоких концентраций: точечных дефектов в кристаллической решетке, вакансий кристаллической решетки, линейных дефектов, таких как дислокации, промежуточные атомы, границы между зернами и внутри зерен и другие, имеющие отношение к нарушению нормального

упорядоченного кристаллического состояния. Атомная неупорядоченность ведет к неровностям в поверхностной топографии и неомогенности структуры в пределах нанометровой шкалы.

Термин "нормальное упорядоченное кристаллическое состояние" в контексте настоящего изобретения означает кристалличность, нормально обнаруживаемую в больших объемах металлических материалов, сплавов или соединений, образуемых при плавке, обработке давлением или электроосаждением металлических продуктов. Указанные материалы содержат лишь низкие концентрации таких атомных дефектов, как вакансии кристаллической решетки, границы зерен и дислокации.

Термин "диффузия" в контексте настоящего изобретения включает диффузию атомов и/или молекул на поверхность или в матрицу образуемого материала.

Термин "металл" или "металлы" в контексте настоящего изобретения относится к одному или более металлам, находящимся по существу в виде чистых металлов, сплавов или соединений, таких как оксиды, нитриды, бориды, сульфиды, галогениды или гидриды.

Изобретение, в широком аспекте, относится к способу получения модифицированного материала, содержащего один или более металлов. Указанный способ включает создание атомной неупорядоченности в материале в условиях, ограничивающих диффузию, так что в материале поддерживается достаточный уровень атомной неупорядоченности, способный обеспечить высвобождение, предпочтительно на длительной основе, атомов, ионов, молекул или кластеров по крайней мере одного металла в растворитель, в котором находится данный материал. Кластеры, как известно, представляют собой небольшие группы атомов, ионов или др., описанные в работе Андреев с соавт. (R.P. Andres et al., "Research Opportunities on Cluster and Cluster-Assembled Materials", J. Mater. Res., 1989, Vol. 4, N 3, p.704).

Конкретные предпочтительные варианты изобретения показывают, что атомную неупорядоченность можно создать в металлических порошках или тонких пленках при холодной обработке, а в металлических покрытиях при осаждении из паровой фазы при низких температурах субстрата.

В другом своем широком аспекте изобретение относится к модифицированному материалу, включающему один или более металлов, в форме, отличающейся достаточной степенью атомной неупорядоченности, в результате которой материал при контакте с растворителем этого материала высвобождает атомы, ионы, молекулы или кластеры, содержащие по крайней мере один металл, предпочтительно в течение продолжительного периода времени, причем с более высокой скоростью, чем это происходит в нормальных условиях в упорядоченном кристаллическом состоянии.

В предпочтительных вариантах изобретения модифицированный материал представляет собой металлический порошок, который для создания и поддержания атомной неупорядоченности подвергается механической обработке или компрессии в холодных условиях.

Термин "металлический порошок" в контексте настоящего изобретения включает металлические частицы в широком диапазоне размеров частиц, варьируя от нанокристаллических порошков до хлопьев.

Термин "холодная обработка" в контексте настоящего изобретения означает, что материал был механически обработан с применением таких способов, как дробление, размалывание, ковка, растирание в ступке с пестиком или компрессия, при температурах ниже температуры рекристаллизации материала. Такая обработка дает гарантию того, что созданная в ходе нее атомная неупорядоченность сохраняется в материале.

В другом своем предпочтительном варианте модифицированный материал представляет собой металлическое покрытие, образованное на субстрате с помощью техники осаждения из паровой фазы, такой как выпаривание под вакуумом, напыление, напыление с помощью магнетрона или ионная гальванизация. В таких условиях получают материал, в котором в ходе осаждения ограничена диффузия и который ограничивает следующие за осаждением процессы прокаливания и рекристаллизации. Предпочтительные условия осаждения, применяемые для создания в покрытиях атомной неупорядоченности, выходят за рамки обычно практикуемых условий для создания свободных от дефектов, плотных, гладких пленок. Параметры таких нормальных условий хорошо известны (см., например приведенную выше работу, R.F. Bunshah). Предпочтительно, осаждение проводят при низких температурах субстрата, так чтобы отношение значений температуры субстрата к температуре точки плавления осаждаемого металла или металлического соединения ( $T/T_m$ ) поддерживалось на уровне менее, чем 0.5, более предпочтительно, менее, чем 0.35 и наиболее предпочтительно, менее, чем 0.30. В выражении приведенного соотношения температура приводится в градусах Кельвина. Предпочтительно, значение отношения может варьировать от металла к металлу, увеличиваясь в сплавах или при наличии примеси. Другие предпочтительные для создания атомной неупорядоченности условия осаждения включают один или более газов при давлении более высоком, чем в случае нормального давления рабочего газа, сниженный в сравнении с нормой угол падения покрывающего потока и повышенный над нормой покрывающий поток.

Температура осаждения или холодной обработки не практикуется столь низкой, чтобы при переносе в комнатную температуру или в температуру предполагаемых условий функционирования (например, температуру тела в случае антимикробных материалов) не происходило значительных процессов отжига или рекристаллизации. Если температура осаждения слишком отличается от температуры использования ( $\Delta T$ ), происходит отжиг, удаляющий атомную неупорядоченность. Это значение  $\Delta T$  варьирует от металла к металлу и зависит от применяемого метода осаждения. Так, например, что касается серебра, в ходе физического осаждения из паровой фазы предпочтительно поддерживать температуру субстрата в пределах от -20 до 200°C.

Нормальное или соответствующее

окружающим условиям давление рабочего газа, применяемого обычно для осаждения в случае потребности в плотных, свободных от дефектов металлических пленках, варьируют в зависимости от практикуемого метода физического парового осаждения. В общем, для случая напыления, нормальное давление рабочего газа составляет менее 10 Па (Паскалей) (75 мТ(миллиТорр)), для случая напыления магнетроном - менее 1.3 Па (10 мТ) и для случая ионной гальванизации - менее 30 Па (200 мТ). Нормальные значения давления рабочего газа варьируют в зависимости от способов выпаривания под вакуумом следующим образом: в случае е-лучей или дугового выпаривания - от 0.0001 Па (0.001 мТ) до 0.001 Па (0.01 мТ); для выпаривания при рассеянии газа (электроосаждения под давлением) и реактивного дугового выпаривания - до 30 Па (200 мТ), однако в типичном случае оно ниже 3 Па (20 мТ). Так, в соответствии со способом настоящего изобретения, в дополнение к использованию низких температур субстрата с целью достижения атомной неупорядоченности, практикуется применение давления рабочего газа (или газа окружающей среды) выше нормально используемых значений для повышения уровня атомной неупорядоченности в покрытии.

Другой параметр, который, как было обнаружено, оказывает воздействие на уровень атомной неупорядоченности в покрытиях настоящего изобретения, относится к углу падения покрывающего потока в ходе осаждения. Обычно для получения плотных, гладких пленок значение этого параметра поддерживается около 90 ° $\pm$ 15°. В соответствии с настоящим изобретением, в дополнение к низким температурам субстрата в ходе осаждения, применяемым для достижения атомной неупорядоченности, могут практиковаться углы падения ниже 75 ° для повышения атомной неупорядоченности в покрытии.

Еще один параметр процесса, оказывающий влияние на уровень атомной неупорядоченности, относится к потоку атомов на покрываемую поверхность. При этом высокие скорости осаждения ведут к повышению атомной неупорядоченности, и в то же время высокие скорости осаждения ведут также к повышению температуры покрытия. Таким образом, подбирается оптимальная скорость осаждения, которая зависит от применяемой техники осаждения, материала покрытия и других параметров процесса.

Для создания антимикробного материала используемые в покрытии или порошке металлы отбираются среди тех из них, которые обладают антимикробным действием и, кроме того, характеризуются биологической совместимостью (нетоксичны в области предполагаемого использования). Предпочтительные металлы включают Ag, Au, Pt, Pd, Ir (т.е. благородные металлы), Sn, Cu, Sb, Bi и Zn, соединения этих металлов или сплавы, содержащие один или более представителей указанной группы металлов. Такие металлы будут называться далее как "антимикробные" металлы. Наиболее предпочтительны Ag или его сплавы и соединения. В соответствии с настоящим изобретением антимикробные материалы

преимущественно получают при достаточном уровне атомной неупорядоченности, в результате которой атомы, ионы, молекулы и кластеры антимикробного материала высвобождаются в течение длительного времени в спиртовой или водный электролит. Термин "в течение длительного времени" в контексте настоящего изобретения используется так, чтобы возможно было дифференцировать его, с одной стороны, от высвобождения, получаемого из обычных металлов, в ходе которого происходит высвобождение ионов металла и т.п. со скоростью и в концентрации, которых недостаточно для достижения антимикробного эффекта, а с другой стороны, от высвобождения, получаемого из высокорастворимых солей, таких как нитрат серебра, при котором происходит практически постоянное высвобождение ионов серебра при контакте со спиртовым или водным электролитом. В отличие от них, антимикробные материалы настоящего изобретения высвобождают атомы, ионы, молекулы и кластеры антимикробного металла с достаточной скоростью и в достаточной концентрации в течение достаточного периода времени для обеспечения полезного антимикробного эффекта.

Термин "антимикробный эффект" в контексте настоящего изобретения означает, что атомы, ионы, молекулы и кластеры антимикробного металла высвобождаются в электролит, с которым материал контактирует, в концентрациях, достаточных для ингибирования бактериального роста вблизи данного материала. Наиболее общий способ оценки антимикробного эффекта состоит в измерении зоны ингибирования (ЗИ (ZOI)), создаваемой материалом, помещенным на бактериальный газон. Относительно низкое ЗИ или его отсутствие (менее 1 мм) указывает на неприемлемый антимикробный эффект, тогда как более высокое значение ЗИ (больше 5 мм) указывает на приемлемый антимикробный эффект. Ниже в разделе Примеров приведена одна из процедур для тестирования ЗИ.

Изобретение относится также к устройствам, в частности к медицинским устройствам, которые либо созданы из таких материалов, либо включают их, несут их или покрыты антимикробными порошками или покрытиями. Антимикробное покрытие на такие медицинские устройства, как катетеры, шовный материал, имплантаты, ожоговые повязки и др. может быть непосредственно нанесено с помощью осаждения из паровой фазы. Между устройством и антимикробным покрытием может быть помещен адгезионный слой, такой как танталовый. Адгезия может быть также усилена с помощью известных в технике методов, например, при протравливании субстрата или образовании смешанного интерфейса между субстратом и покрытием за счет одновременного напыления и травления. Антимикробные порошки могут быть включены в кремы, полимеры, керамику, краски или другие матрицы с применением известных в технике методов.

В другом широком аспекте изобретение относится к получению модифицированных материалов в виде композитных металлических покрытий, содержащих атомную неупорядоченность. В этом случае покрытие из одного или более металлов или

соединений, высвобождаемых в раствор, представляет собой матрицу, которая содержит атомы или молекулы различных материалов. Присутствие различных атомов или молекул приводит к созданию атомной неупорядоченности в металлической матрице, в связи, например, с различным размером атомов. Различные атомы или молекулы могут относиться к одному или более вторичным металлам, сплавам или металлическим соединениям, которые осаждаются либо совместно, либо последовательно на первом металле или металлах, которые должны высвобождаться. Альтернативно, различные атомы или молекулы могут быть абсорбированы или захвачены из рабочего газа среды в ходе реактивного осаждения из паровой фазы. Степень атомной неупорядоченности и отсюда - растворимость, достигаемые при включении различных атомов или молекул, варьирует в зависимости от материала. Для сохранения и усиления атомной неупорядоченности в композитном материале одно или более вышеописанных условий парового осаждения, а именно: низкая температура субстрата, высокое давление рабочего газа, низкий угол падения и высокий покрывающий поток, могут применяться в сочетании с включением других атомов или молекул.

Предпочтительные композитные материалы, применяемые для антимикробных целей, образуются при включении атомов или молекул, содержащих кислород, азот, водород, бор, серу или галогены, в атмосферу рабочего газа в процессе осаждения антимикробного металла. Эти атомы или молекулы включаются в покрытие при абсорбции или при захвате их в пленку или при реакции с осаждаемым металлом. Оба таких механизма, применяемые при осаждении, называются ниже как "реактивное осаждение". Газы, содержащие такие элементы, например кислород, водород, и водяные пары, могут подаваться постоянно или в виде импульсов в случае последовательного осаждения.

Предпочтительным способом изготовления антимикробных композитных материалов является также совместное или последовательное осаждение антимикробного металла с одним или более инертными биологически совместимыми металлами, отобранными из Ta, Ti, Nb, Zn, V, Hf, Mo, Si и Al. Альтернативно, композитные материалы могут быть получены при совместном, последовательном или реактивном осаждении одного или более антимикробных металлов в виде их оксидов, карбидов, нитридов, боридов, сульфидов или галогенидов и/или оксидов, карбидов, нитридов, боридов, сульфидов или галогенидов инертных металлов. Наиболее предпочтительные композитные материалы содержат оксиды серебра и/или золота, одного или в сочетании с одним или более оксидом Ta, Ti, Zn и Nb.

Настоящее изобретение относится также к способу активации или усиления уже имеющегося антимикробного эффекта антимикробных материалов, образованных при наличии атомной неупорядоченности. Так, полученные в соответствии с настоящим изобретением антимикробные материалы могут быть затем облучены для усиления антимикробных свойств. Однако можно



проводить облучение материалов, образованных вначале с недостаточным для продуцирования антимикробного эффекта уровнем атомной неупорядоченности, с тем чтобы облученный материал имел уже приемлемый антимикробный эффект. Процесс активации включает облучение материала при низкой потере энергии на единицу длины пробега с использованием облучения бета- или рентгеновскими лучами, а наиболее предпочтительно гамма-лучами.

Предпочтительно использовать дозы выше 1 Мрад. Антимикробный материал ориентируют предпочтительно в направлении, практически перпендикулярном идущему потоку облучения. Уровень активации может быть в дальнейшем усилен за счет облучения материала, близкого по свойствам к диэлектрику, такого, как оксиды Ta, Al и Ti, а наиболее предпочтительно оксида силикона.

Изобретение относится также к изготовлению антимикробных серебряных материалов, которые при контакте со спиртовым или водным электролитом образуют ионы комплексов серебра, отличающиеся по свойствам от  $Ag^+$ ,  $Ag_2^+$ ,  $Ag_3^+$ . Было показано, что ионы комплексов серебра обладают неожиданно значительно большей эффективностью, чем  $Ag^+$ , высвобождаемый из солей серебра, как это было известно на достигнутом уровне техники. Примеры ионов комплексов серебра включают  $Ag(CN)_2$ - $Ag(CN)_2$  (ионная пара),  $Ag(NH_3)_2^+$ ,  $AgCl_2^-$ ,  $Ag(OH)_2^-$ ,  $Ag(OH)_3^-$ ,  $Ag_3(OH)_4^-$  и  $Ag(S_2O_3)_2^{3-}$ . Серебряные покрытия, такие как порошки, хлопья и тонкие пленки, изготавливаемые в соответствии с настоящим изобретением при наличии атомной неупорядоченности, представляет собой примеры серебряных материалов, которые высвобождают ионы комплексов серебра с характерной для них антимикробной эффективностью. Альтернативно, серебряные материалы могут быть получены в виде растворов, мазей, красок или суспензий, содержащих ионы комплексов серебра. Такие серебряные материалы имеют широкий спектр применения, например в качестве покрытий в медицинских устройствах, в антимикробных композициях для местного использования, в необрастающих красках или покрытиях антимикробных фильтров.

В контексте еще одного широкого аспекта настоящего изобретения, относится к способу достижения антимикробного эффекта, который включает наличие спиртового или водного электролита, приготовление серебряного материала, таким образом, чтобы оно образовывало ионы комплексов серебра, отличные по свойствам от  $Ag^+$ ,  $Ag_2^+$  и  $Ag_3^+$ , в количестве, достаточном для достижения антимикробного эффекта при контакте со спиртовым или водным электролитом, который выше эффекта, оказываемого эквивалентным количеством серебра в виде  $Ag^+$ ; затем приведение серебряного материала в контакт с обрабатываемыми поверхностью, спиртом или электролитом для высвобождения ионов комплексов серебра.

Кроме того, настоящее изобретение относится к тонкозернистым антимикробным материалам в виде тонкоизмельченного порошка, пленок или хлопьев, которые включают один или более антимикробных

материалов или их сплавов или их соединений, имеющих размер зерен менее 200 нм, к материалам в виде тонкоизмельченного порошка, пленок или хлопьев, для которого характерно наличие атомной неупорядоченности, достаточной для того, чтобы при контакте материала со спиртовым или водным электролитом обеспечивалось длительное высвобождение атомов, ионов, молекул или кластеров по крайней мере одного антимикробного металла в спиртовой или водный электролит в концентрации, достаточной для достижения локализованного антимикробного эффекта.

Антимикробный материал может быть изготовлен при введении атомной неупорядоченности в заранее сформированные тонкие зерна нанокристаллического (<20 нм) порошка, хлопьев или пленок одного или более антимикробных металлов посредством механической обработки, например при сжатии материала, в условиях холодной обработки. Альтернативно атомная неупорядоченность может быть создана через синтез тонкозернистых нанокристаллических материалов (пленок, хлопьев или порошков) при помощи техники вакуумного нанесения, в ходе которой происходит совместное, последовательное или реактивное осаждение антимикробного металла на матрице с атомами или молекулами другого материала в таких условиях, которые позволяют создать и поддерживать в матрице атомную неупорядоченность. Другой материал (или присадка) отбирается из инертных биологически совместимых металлов, кислорода, азота, водорода, бора, серы и галогенов, а также оксидов, нитридов, карбидов, боридов, сульфидов и галогенидов любого из или обоих антимикробного металла или биологически совместимого металла. Предпочтительные биологически совместимые металлы включают Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zn, Mo, Si и Al. Другие материалы могут включаться в антимикробный металл в одном и том же или отдельном сайте, например в сайте Ag и/или оксидов серебра, который может, кроме того, содержать, например, Ta или оксиды тантала. Альтернативно другой материал может вводиться в атмосфере рабочего газа в ходе осаждения из паровой фазы, например, при напылении или реактивном напылении в атмосфере, содержащей атомы или молекулы другого материала, например кислорода.

Приготовленная по способу настоящего изобретения антимикробная форма серебряного материала была физически охарактеризована, при этом получили следующие новые характеристики:

- положительный остаточный потенциал  $E_{rest}$ , измеряемый против стандартного электрода, насыщенного каломелем (НКЭ (SCE)) в 1 М гидроксиде калия;
- предпочтительное значение соотношения температуры рекристаллизации к температуре точки плавления в градусах К  $T_{rec}/T_m$  меньше примерно 0,33, а наиболее предпочтительно - меньше примерно 0,30;
- предпочтительная температура рекристаллизации меньше примерно 140°C;
- предпочтительный размер зерен меньше примерно 200 нм, более предпочтительно - меньше 140 нм и наиболее предпочтительно -

меньше 90 нм.

Считается, что каждая из приведенных физических характеристик, за исключением, может быть, только размера частиц, есть результат наличия в материале атомной неупорядоченности.

Приведенные характеристики помогают идентифицировать и дифференцировать серебряные материалы настоящего изобретения от материалов достигнутого уровня техники, находящихся в упорядоченном кристаллическом состоянии. Предпочтительные новые антимикробные серебряные материалы как включающие по существу чистое металлическое серебро были охарактеризованы с помощью таких методов, как дифракция рентгеновских лучей (XRD) рентгеноэлектронная спектроскопия (XPS) и масс-спектрометрия вторичных ионов (SIMS), при осаждении в атмосфере инертного газа, такого как аргон. Однако в том случае, когда атмосфера рабочего газа содержит кислород, материалы включают матрицу из практически чистого металлического серебра и одного или обоих из: оксида серебра и атомов или молекул захваченного или абсорбированного кислорода. Дополнительным дифференцирующим признаком материалов настоящего изобретения является наличие двойникового роста кристаллов в зернистой структуре, которые отмечаются при просвечивающей электронной микроскопии.

На фиг. 1 приведена фотография, полученная при просвечивающей электронной микроскопии серебряного покрытия, нанесенного по методу настоящего изобретения напылением, иллюстрирующая размеры зерен и дефекты двойникового роста.

На фиг. 2 приведена фотография, полученная при просвечивающей электронной микроскопии пленки фиг. 1, подвергшейся отжигу, на которой видно увеличение размера зерен и наличие двойниковых кристаллов, вызванных отжигом.

Как отмечалось выше, настоящее изобретение имеет применение, выходящее за рамки антимикробных материалов. Однако в настоящем описании изобретение раскрывается применительно к антимикробным металлам, которые являются иллюстративными примерами применения других металлов, сплавов металлов и соединений металлов. Предпочтительные металлы включают Al и Si, а также элементы-металлы из следующих групп периодической таблицы: IIIB, IVB, VB, VIB, VIIIB, VIIIIB, IB, IIB, IIIA, IVA и VA (за исключением As) в периодах 4, 5 и 6 (см. Периодическую Таблицу, опубликованную в Мерк Индексе, 10-е изд. 1983 (Merck Index 10th Ed., 1983, Merck and Co. Inc., Rahway, N.J., Martha Windholz). Различные металлы имеют разную степень растворимости. Однако создание и поддержание, в соответствии с настоящим изобретением, атомной неупорядоченности приводит к усилению растворимости (высвобождения) металла в виде ионов, атомов, молекул или кластеров в соответствующий растворитель, т.е. растворитель, который подходит для данного материала, в типичном случае в полярный растворитель, в сравнении с уровнем растворимости материала в его нормальном упорядоченном состоянии.

Медицинские устройства, изготовленные из антимикробного материала настоящего

изобретения, включающие его, или покрытые антимикробным материалом, обычно приводятся в контакт со спиртовым или водным электролитом, включающим жидкость организма (например, кровь, мочу, слюну) или ткани организма (например, кожу, мышцы или кости) в течение любого периода времени, достаточного для роста микроорганизма на поверхности устройства. Термин "спиртовый или водный электролит" включает также гели, основанные на спирте или воде. В большинстве случаев такие устройства представляют собой устройства медицинского назначения, например катетеры, имплантаты, трахеотомические трубки, ортопедические штифты, инсулиновые насосы, материалы для закрытия ран, дренажные устройства, повязки, шунты, соединительные части, протезы, водители ритма, иглы, хирургические инструменты, зубные протезы, вентиляционные трубки и др. Однако следует иметь в виду, что настоящее изобретение не ограничивается такими устройствами, но охватывает и другие устройства, применимые в медико-санитарной помощи населению, такие как стерильный перевязочный материал, одежда и обувь, изделия личной гигиены, например пеленки, прокладки, или используемые в биомедицинском или биотехнологическом лабораторном оборудовании, таком как столы, покрытия ограждений и стенок и т.д. Термин "медицинское устройство" в контексте настоящего изобретения и формулы изобретения имеет широкое значение, включая все такие устройства.

Устройство может быть выполнено из любого подходящего материала, например из металлов, включая сталь, алюминий и его сплавы, латекса, нейлона, силикона, сложного полиэфира, стекла, керамики, бумаги, ткани и других пластических и резиновых материалов. Для пользования в домашних условиях медицинское устройство должно быть выполнено из биологически инертного материала. Устройство может принимать любую форму, определяемую сферой его применения, варьируя от плоских пластин до дисков, стержней и трубок для исследования полостей. При этом устройство может быть жестким или гибким, этот параметр также определяется предполагаемой сферой применения.

Антимикробные покрытия

В соответствии с настоящим изобретением антимикробное покрытие наносят в виде тонкой металлической пленки на одну или более поверхностей медицинского устройства с помощью техники осаждения из паровой среды. В соответствии со всеми известными в технике способами физического парового осаждения металлы осаждают из пара, обычно атом к атому, на поверхности субстрата. Эти технологии включают вакуумное или дуговое испарение, напыление, напыление с применением магнетрона и электроосаждение ионов. Осаждение проводится таким образом, чтобы создать атомную неупорядоченность, в соответствии с приведенным выше определением. При этом практикуются различные условия для создания атомной неупорядоченности. Обычно таких условий избегают при использовании техники нанесения тонких пленок, целью которой является создание

лишенной дефектов, гладкой и плотной пленки (см., например, приведенную выше работу J.A. Thorton). Ранее при исследовании действия таких условий было показано, что они не приводят к повышению растворимости получаемых при этом покрытий.

Предпочтительные условия, которые применяются для создания атомной неупорядоченности в процессе осаждения, включают:

- низкую температуру, которая поддерживается на покрываемой поверхности так, чтобы отношение температуры субстрата к температуре точки плавления металла (в градусах Кельвина) было меньше 0.5, более предпочтительно - менее 0.35 и наиболее предпочтительно - менее 0.3, при этом могут не обязательно соблюдаться одно или оба из следующих условий:

- давление, повышенное в сравнении с нормальным (или окружающей среды), т.е. для вакуумного испарения - более 0.001 Па (0.01 мТ), в случае испарения с рассеянием газа (электроосаждения под давлением) или реактивного дугового испарения - более 3 Па (20 мТ); в случае напыления: более 10 Па (75 мТ); в случае напыления с помощью магнетрона: более 1,3 Па (10 мТ); и в случае электроосаждения ионов: более примерно 30 Па (200 мТ); и

- поддержание угла падения покрывающего потока на покрываемую плоскость на уровне не менее, чем 75° и предпочтительно - на уровне менее 30°С.

Металлы, используемые для покрытия, известны своими антимикробными свойствами. Кроме того, для использования в большинстве медицинских устройств применяемый металл должен удовлетворять также требованиям биологической совместимости. Предпочтительные металлы включают благородные металлы Au, Ag, Pt, Pd и Ir, а также Sn, Cu, Sb, Bi и Zn или сплавы, или соединения этих или других металлов. Наиболее предпочтительны Ag или Au или сплавы или соединения одного или более таких металлов.

Покрытие формируется в виде тонкой пленки по крайней мере на части поверхности медицинского устройства. При этом пленка имеет толщину не более, чем это требуется для обеспечения поддержания длительного высвобождения ионов в течение приемлемого периода времени. В этой связи толщина варьирует в зависимости от вида металла в покрытии (выбор которого определяется растворимостью и устойчивостью к истиранию) и степени атомной неупорядоченности (а в связи с этим и растворимости) покрытия. Толщина должна быть достаточно малой, с тем чтобы покрытие не приводило к отклонению размеров от их номинальных значений, а также не снижал гибкости устройства в предполагаемой сфере его использования. Показано, что в типичном случае толщина покрытия менее 1 микрона обеспечивает достаточно длительную поддерживаемую антимикробную активность. Увеличение толщины может практиковаться в зависимости от требуемой степени высвобождения иона металла в течение определенного периода времени. При этом достижение толщины покрытий более 10 микрон является дорогостоящим и обычно не требуется.

Антимикробный эффект покрытия достигается при контакте устройства со спиртовым или водным электролитом, таким, например, как жидкость организма или ткань организма, в ходе которого происходит высвобождение ионов, атомов, молекул или кластеров металла. Концентрация металла, необходимая для выработки антимикробного эффекта, варьирует от металла к металлу. В общем случае, в таких жидкостях тела, как плазма, сыворотка крови или моча, антимикробный эффект достигается при концентрациях менее 0.5-1.5 мкг/мл.

Возможность достижения длительного высвобождения ионов, атомов, молекул или кластеров металла определяется множеством факторов, среди которых такие характеристики покрытия, как его состав, структура, растворимость и толщина, а также характер того окружения, в котором устройство будет использоваться. При этом с повышением уровня атомной неупорядоченности количество высвобождаемых в единицу времени ионов металла будет увеличиваться. Так, например, пленка из серебра в виде металла, нанесенная при помощи распыления магнетроном при коэффициенте  $T/T_m < 0.5$  и давлении рабочего газа около 0.9 Па (7 мТорр) приводит к высвобождению в течение 10 дней примерно 1/3 того количества ионов серебра, которое высвобождает пленка, созданная в сходных условиях, но при давлении 4 Па (30 мТорр). Создание пленок с промежуточной структурой (например, при пониженном давлении, уменьшенном угле падения и т.д.) приводит к получению промежуточных относительно указанных выше характеристик высвобождения Ag, которые определяют в биотестах. Так, в соответствии с настоящим изобретением, предлагается способ регулирования высвобождения металла из металлических покрытий. При этом для достижения медленного высвобождения изготавливают покрытия с низкой степенью атомной неупорядоченности, тогда как для достижения быстрого высвобождения необходимо получить высокий уровень атомной неупорядоченности.

В случае нанесения непрерывных однородных покрытий время, необходимое для растворения, представляет собой функцию толщины пленки и характера окружения, воздействию которого такие покрытия подвергаются. При этом зависимость относительно толщины носит линейный характер, т.е., например, двукратное увеличение толщины пленки приводит к двукратному увеличению срока ее функционирования.

При этом оказывается возможным контролировать высвобождение металла из покрытия за счет создания тонкой покрывающей пленки с модулированной структурой. Так, например, покрытие, наносимое с помощью напыления магнетроном при использовании низкого давления рабочего газа (наприм. 2 Па (15 мТорр)) в течение 50% времени нанесения и при высоком давлении в оставшийся период времени (прим. 4 Па (30 мТорр)) дает в начальном периоде быстрое высвобождение ионов металла, а затем наступает более продолжительный период медленного высвобождения. Этот тип покрытия

характеризуется чрезвычайной эффективностью при использовании в таких устройствах, как мочеточниковые катетеры, в которых требуется достичь вначале быстрого высвобождения для создания средних антимикробных концентраций с последующим снижением скорости высвобождения для поддержания концентрации ионов металла в течение ряда недель.

Температура субстрата в ходе нанесения под вакуумом не должна быть настолько низкой, при которой мог бы произойти отжиг или рекристаллизация покрытия в случае его переноса в более теплые условия окружающей среды или среды, в которой оно будет использоваться (например, в организм с характерной для него температурой). Так, приемлемый  $\Delta T$ , при котором различие значений температур между температурой субстрата во время осаждения и конечной температурой использования, будет варьировать от металла к металлу. Для большинства предпочтительных металлов, в частности Ag и Au, предпочтительные значения температуры субстрата составляют от  $-20$  до  $200^{\circ}\text{C}$  и более предпочтительно - от  $-10$  до  $100^{\circ}\text{C}$ .

В соответствии с настоящим изобретением, атомной неупорядоченности можно достичь при изготовлении композитных металлических материалов, которые представляют собой материалы, содержащие один или более антимикробных металлов в металлической матрице, которая включает атомы или молекулы, отличные от антимикробных металлов.

Использованная в настоящем изобретении техника изготовления композитного материала представляет собой совместное или последовательное осаждение антимикробного(ых) металла(ов) вместе с одним или более инертными биологически совместимыми металлами, отобранными из Ta, Ti, Nb, Zn, V, Hf, Mo, Si, Al и сплавами этих металлов или других элементов - металлов, которые в типичном случае представляют собой переходные металлы. Такие инертные металлы имеют отличные от антимикробных металлов атомные радиусы, что приводит к созданию в процессе осаждения атомной неупорядоченности. Сплавы такого вида могут также использоваться для снижения диффузии атомов, стабилизируя тем самым неупорядоченную структуру. Для изготовления пленок предпочтительно применять оборудование, приспособленное для нанесения в различные сайты-мишени каждого из антимикробных и инертных металлов. В случае последовательного осаждения слоев слой(и) инертного(ых) металла(ов) должны быть прерывистыми, представляя собой, например, островки внутри антимикробной металлической матрицы. Значение конечного коэффициента отношения содержания антимикробного(ых) металла(ов) к инертному(ым) металлу(ам) должно быть более 0.2. Наиболее предпочтительными инертными металлами являются Ti, Ta, Nb и Zn. Возможно также создать антимикробное покрытие из оксидов, карбидов, нитридов, сульфидов, боридов, галогенидов или гидридов одного или более антимикробных металлов и/или одного или более инертных металлов для достижения нужной атомной неупорядоченности.

Другой вид композитного материала, входящий в рамки настоящего изобретения, изготавливают с помощью техники физического испарения в процессе реактивного, совместного или последовательного осаждения реагирующего материала на тонкую пленку антимикробного(ых) материала(ов).

Реагирующий материал представляет собой оксид, нитрид, карбид, борид, сульфид, гидрид или галогенид антимикробного и/или инертного материала, образованный *in situ* при инъецировании соответствующих реагентов или газов, содержащих те же подходящие агенты

(т.е. воздух, кислород, воду, азот, водород, бор, серу, галогены) в камеру, где осуществляется нанесение. Атомы или молекулы этих газов могут также абсорбироваться или захватываться металлической пленкой для создания атомной неупорядоченности. Реагенты могут непрерывно подаваться в ходе осаждения для целей совместного осаждения или могут подаваться в виде импульсов для достижения последовательного типа осаждения. Окончательное значение коэффициента отношения антимикробного(ых) металла(ов) к продукту реакции должно быть выше 0.2. Наиболее предпочтительными реагентами являются воздух, кислород и водород.

Вышеприведенная техника осаждения, применяемая для изготовления композитных покрытий, может сочетаться или не сочетаться с описанными выше факторами: понижением температур, созданием высокого давления рабочего газа и поддержанием низких углов падения. Предпочтительно поддерживать одно или более из условий приведенного перечня для усиления атомной неупорядоченности в покрытии.

Может дать определенный положительный эффект способ, включающий введение по способу настоящего изобретения перед осаждением антимикробного материала адгезионного слоя на покрываемое устройство в соответствии с известными в технике методами. Например, на латексное устройство можно вначале нанести слой Ti, Ta или Nb для повышения адгезии наносимого затем антимикробного покрытия.

Антимикробные порошки

Антимикробные порошки, включая нанокристаллические порошки и порошки, полученные на основе быстро отвердевающих хлопьев или фольги, могут быть приготовлены при наличии атомной неупорядоченности с целью усиления растворимости. Порошки в виде чистых металлов, сплавов металлов или их соединений, таких как оксиды металлов или соли металлов, могут быть механически обработаны или сжаты для введения в их структуру атомной неупорядоченности. При введении атомной неупорядоченности таким, механическим, способом требуется создание условий, включающих низкие температуры (т.е. температур, ниже температуры рекристаллизации материала) для гарантий того, чтобы ни ожиг, ни рекристаллизация не будут иметь место. Температура варьирует от металла к металлу, при этом ее значение увеличивается в случае сплава или примеси.

Изготавливаемые в соответствии с настоящим изобретением порошки могут использоваться в различных формах,

например в виде кремов для наружного применения, красок или липких покрытий. Альтернативно, порошков для дальнейшего использования его в качестве материала в медицинских устройствах или для нанесения на них покрытий может быть включен в полимерную, керамическую или металлическую матрицу.

Тонкозернистые или Нанокристаллические Материалы на основе Антимикробных Металлов

Способы приготовления тонкозернистых или нанокристаллических материалов из паровой фазы хорошо известны и описаны в литературе. Так, например, нанокристаллические материалы могут быть приготовлены с помощью модификации стандартного метода конденсации в инертном газе. Осаждаемый материал выпаривают из электрически нагреваемой (ого) ванны или тигля в атмосферу инертного газа, такого как аргон или гелий, при давлении от 5 до 7 Торр. Температура ванны должна быть достаточно высокой для того, чтобы поддерживать приемлемый уровень давления паров интересующего материала. В случае металлов приемлемое давление пара обычно достигается при температуре примерно на 100 °C выше точки плавления металла. В связи с наличием межатомных столкновений с атомами рабочего газа атомы выпариваемого материала теряют кинетическую энергию и конденсируются на охлажденном фингере или субстрате, которые поддерживаются при температуре примерно 77°K (охлаждение в жидком азоте), в виде рыхлого порошка, хрупких хлопьев или пленок, размер зерен которых составляет менее 20 нм. В случае порошков или хлопьев создают глубокий вакуум (менее  $5 \cdot 10^{-6}$  Па), под которым они регенерируют, при этом порошки или хлопья отделяются от охлажденного фингера и собираются в охлажденной ловушке.

Тонкозернистые материалы получают аналогичным способом в ходе газовой конденсации/осаждения из паровой фазы, техника проведения которого также хорошо известна. Нужного результата достигают при изменении температуры охлаждаемого фингера или субстрата и давления газа для того, чтобы дать возможность частицам вырасти до нужного размера, который предпочтительно составляет менее 5000 нм.

Были исследованы тонкозернистые/нанокристаллические порошки антимикробных металлов, полученные по известному в технике способу, в результате чего было выявлено, что их антимикробная эффективность недостаточна. Для введения в материалы атомной неупорядоченности на уровне, достаточном для создания антимикробного эффекта, нужный для нанесения покрытия антимикробный металл, сплав или соединение осаждают с применением техники совместного, последовательного или реактивного нанесения на матрицу с атомами или молекулами другого материала (присадки) в условиях, позволяющих создавать и поддерживать атомную неупорядоченность. Такой дополнительный материал отбирают из инертных биологически совместимых металлов, таких как Ta, Ti, Nb, V, Hf, Mo, Si и Al, и наиболее предпочтительно - Ta, Ti и Nb. Альтернативно такой другой материал

представляет собой оксид, нитрид, карбид, борид, сульфид или галогенид только одного из применяемых антимикробного металла и биологически совместимого металла или их обоих. Дальнейшая альтернатива

предполагает возможность введения другого материала из атмосферы рабочего газа, либо посредством реактивного осаждения, либо при абсорбции или захватывании атомов или молекул из рабочего газа на матрицу. Может быть использована атмосфера рабочего газа, содержащая кислород, азот, водород, бор, серу и галогены. Наиболее предпочтительна атмосфера рабочего газа, включающая кислород, в случае которой матрица из антимикробного металла включает либо захваченный кислород, либо оксиды антимикробного металла, либо оба компонента вместе.

Еще одна технология приготовления антимикробных порошков настоящего изобретения состоит в наложении описанным выше способом покрытий, несущих атомную неупорядоченность, на инертный, предпочтительно биологически совместимый, материал, такой как тальк, бентонит, кукурузный крахмал или керамику, в частности на глинозем. Частицы могут быть покрыты с применением техники физического осаждения из паровой фазы, в указанных выше, в части, касавшейся антимикробных металлов, условиях, позволяющих создать атомную неупорядоченность. Альтернативно, порошки могут быть нанесены с применением адаптированного способа осаждения из паровой фазы, например, при пропускании пара антимикробного материала через слой порошков с фиксированными размерами пор, при флюидизации порошкового слоя в паровой фазе антимикробного металла или в процессе создания условий для падения порошка через пар антимикробного материала. Во всех случаях, порошок следует охладить и/или атмосфера рабочего газа должна быть изменена таким образом, чтобы позволить включение другого материала (напр., кислорода) для создания нужного уровня атомной неупорядоченности.

Активация антимикробных материалов

Облучение антимикробных материалов (порошков, нанокристаллических порошков, фольги, покрытий или композитных покрытий из антимикробных металлов), которые содержат атомную неупорядоченность, созданную с помощью любой из вышеупомянутых процедур, оказывает дальнейшую активацию или усиление антимикробного эффекта. Так, активность даже тех материалов, которые имеют низкий уровень атомной неупорядоченности, может быть повышена до достижения антимикробного эффекта.

Облучение проводится при низкой потере энергии на единицу длины пробега с использованием облучения, включая облучение бета, гамма или рентгеновскими лучами. Предпочтительно проводить гамма облучение дозой 1 Мрад или более. При этом поскольку гамма-облучение представляет собой приемлемый способ стерилизации медицинских устройств, применяя процесс облучения по способу настоящего изобретения, можно провести одновременно активацию и стерилизацию.

Стадия облучения проводится

предпочтительно таким образом, чтобы облучаемый антимикробный материал располагался в основном перпендикулярно к поступающему облучению (а не параллельно). Дальнейшего усиления антимикробного эффекта можно достичь проводя облучение при наличии диэлектрика, примыкающего к антимикробному материалу или прослаивающего его. Примеры таких диэлектриков включают оксиды Si, Ti, Ta и Al. Предпочтительными являются поверхности, состоящие из силиконового оксида. Считается, что диэлектрический материал обеспечивает направленное рассеивание электронов в антимикробное покрытие.

Считается, что облучения вызывает одно или более из указанных ниже изменений антимикробного материала:

1) создание дальнейшей атомной неупорядоченности, такой как точечные дефекты;

2) усиление адсорбции/хемосорбции кислорода на поверхности антимикробного материала;

3) активация захваченных атомов или молекул примеси, таких как  $O^+$  или  $O_2^-$  и;

4) создание разрушенных или свободных связей на поверхности.

Что касается второго и третьего механизмов, можно предположить, что адсорбция/хемосорбция и/или активация кислорода создает концентрационное сверхнасыщение такими видами, как  $O_2$ ,  $O^+$  или  $O_2^-$  - внутри антимикробного материала или на его поверхности, что приводит к ускорению растворения антимикробного металла или его форм в водное окружение через образование различных химических видов антимикробного металла, включая оксиды и гидроксиды.

Серебряные материалы, образующие ионы комплексов серебра

В соответствии с настоящим изобретением, изготавливают серебряные материалы, которые могут образовывать ионы комплексов серебра, отличные от  $Ag^+$ ,  $Ag^{2+}$  и  $Ag^{3+}$  при контакте материала со спиртовым и водным электролитом. Примеры ионов комплексов серебра, обладающие, как было показано, антимикробным эффектом, включают  $Ag(CN)_2^-$ ,  $Ag(CN)_{(aq)}$  (ионная пара),  $Ag(NH_3)_2^+$ ,  $AgCl_2^-$ ,  $Ag(OH)_2^-$ ,  $Ag_2(OH)_3^-$ ,  $Ag_3(OH)_4^-$ ,  $Ag(S_2O_3)_3^{3-}$ . Такие серебряные материалы, образующие комплексные ионы серебра, имеют широкое применение, например, в качестве антимикробных покрытий в медицинских устройствах, в виде антимикробных порошков для медицинского или фармацевтического использования, в качестве противообрастающих красок, покрытий или композиций, антимикробных покрытий для фильтров и т.д.

Следует иметь в виду, что выражение "серебряные материалы, которые образуют ионы комплексов серебра, отличные от  $Ag^+$ ,  $Ag^{2+}$  и  $Ag^{3+}$ ", в контексте настоящего описания и приведенной формулы изобретения не исключает те материалы, которые образуют при контакте материала с спиртовым или водным электролитом один или более из  $Ag^+$ ,  $Ag^{2+}$  и  $Ag^{3+}$  ионов, в дополнение к ионам комплексов серебра.

Фраза  $Ag^+$ ,  $Ag^{2+}$  и  $Ag^{3+}$  относится к таким ионам в растворе, включая также их сольватированные формы. Используемый в контексте настоящего описания и формулы изобретения термин "ионы комплексов серебра" не включает серебряные ионы, стабилизированные сильными окислителями для предотвращения восстановления серебряных ионов, такими как персульфат или периодат.

Антимикробные покрытия, порошки и фольга настоящего изобретения, при создании в них, как описано выше, атомной неупорядоченности, демонстрируют примеры серебряных материалов, которые образуют комплексные серебряные ионы, отличные от  $Ag^+$ , вызывая при этом антимикробный эффект. Считается, что ионы комплексов серебра, которые могут образовываться при контакте таких серебряных материалов со спиртовым или водным электролитом, представляют собой один или более отрицательно заряженных ионов  $Ag(OH)_2^-$ ,  $Ag_2(OH)_3^-$  и  $Ag_3(OH)_4^-$ .

Серебряные материалы, которые образуют ионы комплексов серебра, могут быть приготовлены при внесении металлического серебра, соединения или соли его в окружение, содержащее избыточные количества катионных, анионных или нейтральных форм, в сочетании с которыми нужно получить комплексы серебра. Так, например, отрицательно заряженный ион комплекса серебра  $AgCl_2^-$  может быть генерирован при помещении соли серебра, такой как  $AgNO_3$ , в водную среду, содержащую повышенные концентрации иона  $Cl^-$ . Смеси, растворы или суспензии  $AgNO_3/NaCl$  или  $AgCl/NaCl$  могут образовывать  $AgCl_2^-$  ион. Этот  $AgCl_2^-$  ион может быть также получен из смесей серебряного порошка с  $NaCl$ . Предпочтительно, чтобы серебряный порошок изготавливался в соответствии с настоящим изобретением с содержанием атомной неупорядоченности, при этом обычная форма серебра также может активироваться этим способом. Могут также использоваться обычный серебряный порошок, мелкозернистые (<140 нм) и нанокристаллические (<20 нм) порошки. Аналогично, в водном растворе при добавлении солей серебра к избытку гидроксида аммония может иметь место образование иона  $Ag(NH_3)_2^+$ . Ион  $Ag(S_2O_3)_2^{3-}$  может быть получен в водном растворе при добавлении солей серебра к избытку тиосульфата натрия. Ион  $Ag(CN)_2^-$  может быть получен в водном растворе при добавлении избытка цианида калия к цианиду серебра.

Серебряные материалы, образующие ионы комплексов серебра, могут быть приготовлены в различных формах, включая, например, порошки, суспензии, растворы, мази или покрытия. Так, например, фармацевтическая композиция, способная генерировать  $AgCl_2^-$  ион, может быть приготовлена в виде смеси солей  $AgNO_3/NaCl$  или в виде смеси  $NaCl$  с серебряным порошком, предпочтительно при этом, чтобы один из этих компонентов содержал атомную неупорядоченность. Такие смеси серебряного

материала могут быть предварительно сформулированы в виде раствора, суспензии или мази в сочетании со стерильным водным или солевым раствором и фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями, наполнителями и др. Альтернативно, серебряный материал может быть представлен в виде смесей серебряного порошка /NaCl или AgNO<sub>3</sub>/NaCl с последующим формулированием для конечного пользователя.

Физико-химические характеристики антимикробного серебряного материала

Модифицированные металлические материалы, полученные в соответствии с настоящим изобретением, с содержанием атомной неупорядоченности, которая ведет к повышению высвобождения форм металлов, характеризуются новыми параметрами в сравнении с материалами, имеющих нормальную упорядоченную кристаллическую структуру. В результате исследования серебряных материалов, изготовленных по способу настоящего изобретения, были получены следующие их новые характеристики:

- положительный остаточный потенциал  $E_{\text{rest}}$ , например, при измерении против стандартного электрода НКЭ (SCE) в 1М растворе КОН;
- предпочтительный коэффициент отношения температуры кристаллизации к температуре плавления меньше 0.30;
- предпочтительная температура рекристаллизации меньше 140°C; и
- предпочтительный размер зерна меньше 200 нм, более предпочтительно, меньше 140 нм и наиболее предпочтительно, меньше 90 нм.

Анализ серебряных материалов с применением дифракции рентгеновских лучей, рентгеноэлектронной спектроскопии и масс-спектрометрии вторичных ионов подтверждает химическую природу и состав пленок из серебра, а также тот факт, что материал, полученный при наличии в атмосфере рабочего газа кислорода, содержит оксид серебра или захваченный кислород, либо оба этих компонента вместе. Просвечивающая электронная микроскопия серебряного материала выявляет в нем двойниковые участки роста, которые при температуре выше температуры рекристаллизации превращаются в прокаленные двойниковые участки.

Ниже приведены не ограничивающие изобретение примеры.

#### Пример 1

Шовный медицинский материал размера 2/0 с полиэфирным плетением был покрыт напылением с применением магнетрона (диаметр 20.3 см (8 дюймов)) из плоского серебряного и медного магнетроновых катодов с образованием на поверхности сплава Ag-Cu толщиной 0.45 микрон, с использованием в качестве рабочего газа аргона под давлением 0.9 Па (7 мТорр) или 4 Па (30 мТорр) при мощности 0.5 Кватт и величине отношения  $T/T_m$  менее 0.5. Общая величина потока газа составляет 700 стандартных кубических сантиметров в минуту (ст. см<sup>3</sup>/мин (SCCm)).

Антимикробный эффект исследуют с помощью теста на зональное ингибирование.

В основную среду Игла (ОСИ(ВМЕ)) с наличием Эрпа солей (Earle's salts) и L-глутамина перед ее распределением (15 мл) по чашкам Петри вносят сыворотку телянка (10%) и 1.5% агар. Поверхность агара в чашках Петри немного подсушивают перед внесением инокулята *Staphylococcus aureus* ATCC#25923. Инокулят был приготовлен на основе Бактрол дисков (Bactrol Discs (Difco, M)), содержимое которых перед применением регенерируют согласно приложенной инструкции. Сразу же после инокуляции исследуемые материалы покрытий помещают на поверхность агара. Чашки инкубируют при температуре 37°C в течение 24 часов. По прошествии времени инкубации измеряют зону ингибирования, вычислив при этом откорректированную зону ингибирования - диаметр той части исследуемого материала, который находится в контакте с агаром).

Результаты показывают отсутствие ингибирования на непокрытой части шовного материала, тогда как зона ингибирования составляет менее 0.5 мм вокруг шва, покрытого под давлением 0.9 Па (7 мТорр) и 13 мм - вокруг шва, покрытого под давлением 2 Па (30 мТорр). При этом шовный материал с покрытием, нанесенным по способу настоящего изобретения демонстрирует значительно более выраженный антимикробный эффект.

#### Пример 2

Данный пример включен в описание для иллюстрации роли поверхностных структур, получаемых при осаждении серебряного материала на силиконовых пластинках с помощью устройства для напыления магнетроном под разным давлением рабочего газа и при различных значениях угла падения (т.е. угла между направлением потока напыляемых атомов и плоскостью субстрата). Другие условия имеют следующие значения: распылитель представляет собой плоский серебряный магнетроновый катод с диаметром 20.3 см; мощность составляет 0.1 Кватт; скорость осаждения составляет 200 А°/мин; коэффициент отношения температуры субстрата (пластинок) к температуре точки плавления серебра (1234 °K) -  $T/T_m$  менее 0.3. Аргон используют с полной массовой величиной потока в 700 ст. см<sup>3</sup>/мин при значениях давления 0.9 Па (7 мТорр) (это нормальное давление рабочего газа, применяемого для нанесения покрытий) и 4 Па (30 мТорр). Величины угла падения потока при каждом значении давления составляют 90° (нормальный наклон), 50° и 10°. Покрытия имеют толщину около 0.5 микрон.

Полученные поверхности исследуют с помощью сканирующей электронной микроскопии. При повышении давления газа от 0.9 Па (7 мТорр) до 4 Па (30 мТорр) размер зерен уменьшается, тогда как значительно увеличивается объем пустот. При снижении угла падения потока размер зерен также уменьшается, при этом становятся более отчетливыми границы между зернами. При значении давления газа в 0.9 Па (7 мТорр) и величине угла падения потока в 10° появляются признаки наличия пустот между зернами. Было отмечено, что значение угла падения оказывает большее воздействие на топографию поверхности при повышении

давления газа до 4 Па (30 мТорр). При значении угла падения в 90° размер зерен варьирует от 60 до 150 нм, при этом многие из зерен разделяются пустым пространством между зернами шириной от 15 до 30 нм. При понижении значения угла падения до 50° размер зерен продолжает уменьшаться до 30-90 нм, и это сопровождается значительным увеличением пустого объема. При значении угла падения в 10° происходит дальнейшее снижение размера зерен до 10-60 нм, также сопровождаясь увеличением объема пустот.

Наблюдаемые в нанометровом масштабе изменения морфологии и топографии поверхности указывают на наличие атомной неупорядоченности в металлическом серебре. Считается, что такая атомная неупорядоченность приводит к росту химической активности в связи с повышением внутренних напряжений и степени шероховатости поверхности, созданных атомной рассогласованностью. Считается, что именно повышение химической активности ведет к увеличению уровня растворимости покрытий, вступающих в контакт с таким электролитом, как жидкость организма.

Антимикробный эффект покрытий оценивают с использованием теста на зональное ингибирование по способу примера 1. Каждую силиконовую пластинку с покрытием помещают на отдельную чашку. Результаты теста сравнивают со значением зон ингибирования, полученными при исследовании твердых серебряных (т. е. при содержании в материале более 99% серебра) листах, проволоке или мембранах. Полученные результаты представлены в таблице 1. Из приведенных на ней данных видно, что чистые серебряные устройства и нанесенные под давлением 0.9 Па (7 мТорр) серебряные покрытия не оказывают биологического эффекта, тогда как покрытия, нанесенные при значении давления рабочего газа выше нормального, т. е. 4 Па (30 мТорр), демонстрируют антимикробный эффект, на что указывают наличие значительных зон ингибирования, расположенных вокруг дисков. Снижение угла падения оказывает наибольшее воздействие на антимикробную активность при сочетании такого изменения параметра с повышением давления газа.

#### Пример 3

Распылением с помощью магнетрона с плоскими серебряным и медным катодами диаметром 20.3 см наносят покрытие на силиконовые пластинки из сплава Ag и Cu (80:20) при соблюдении нормального угла направления потока рабочего газа под давлением 0.9 Па (7 мТорр) и 4 Па (30 мТорр), тогда как все остальные условия поддерживают в соответствии со значениями, указанными в Примере 2. Как в Примере 2, при исследовании покрытия с помощью сканирующей микроскопии отмечено, что покрытия, полученные при высоком давлении газа, характеризуются меньшим размером зерен и большей величиной объема пустот, чем покрытия, полученные при более низком давлении рабочего газа.

Аналогично покрытия, полученные в виде сплава 50:50 Ag и Cu, исследуют на наличие антимикробной активности с помощью теста на зональное ингибирование, описанного в

Примере 1. Результаты суммированы в таблице 2. Видно, что покрытия, полученные при осаждении под низким давлением рабочего газа (0.9 Па (7 мТорр)), демонстрируют минимальные зоны ингибирования, тогда как покрытия, нанесенные под высоким давлением рабочего газа (4 Па (30 мТорр)) образуют большие зоны ингибирования, что указывает на наличие антимикробной активности.

#### Пример 4

В полученном по способу настоящего изобретения покрытии определяют концентрацию серебряных ионов, высвобождаемых с течением времени в раствор. По способу, описанному в Примере 2, под давлением 0.9 Па (7 мТорр) и 4 Па (30 мТорр) и нормальном угле падения до достижения толщины покрытия в 5000 Å покрывают серебром 1 см<sup>2</sup> силиконовых пластинчатых дисков. По методу Никеля с соавт. (Nickel et al., Eur. J.Clin. Microbiol., 1985, 4(2), 213-218) получают стерильную синтетическую мочу и распределяют ее по опытным пробиркам (3.5 мл). Диски с покрытием помещают в каждую такую пробирку и инкубируют в течение различного периода времени при температуре 37°C. По завершении инкубации различной продолжительности отбирают диски и с помощью метода нейтронной активации определяют содержание Ag в отфильтрованной синтетической моче.

Результаты тестирования приведены в таблице 3. Данные таблицы отражают сравнительные количества Ag, высвобождаемого с течением времени из покрытий, наносимых на диски под давлением 0.9 Па (7 мТорр) или 4 Па (30 мТорр). Покрытия, нанесенные под высоким давлением, характеризуются большей растворимостью, чем покрытия, нанесенные под низким давлением. Следует отметить, однако, что описываемый тест является статическим. Так, имеющиеся уровни Ag создаются в течение некоторого времени, что может не соответствовать ситуации, складывающейся в организме, где происходит постоянное вымывание его.

#### Пример 5

Этот пример включен в описание для иллюстрации покрытий, полученных по способу настоящего изобретения, на основе другого благородного металла Pd. Покрытия были получены на силиконовых пластинках в соответствии с методом примера 2 до достижения толщины в 5000 Å под давлением рабочего газа 0.9 Па (7 мТорр) и 4 Па (30 мТорр) и при значениях угла падения в 90° и 10°. Антимикробную активность покрытых дисков оценивают с помощью теста на зональное ингибирование, принципиально описанное в Примере 1. Диски с покрытием помещают покрытой стороной на чашки Петри так, чтобы агар выступал на 1 мм над покрытой поверхностью дисков. Далее позволяют среде постепенно загустевать и подсушивают поверхность, после чего на поверхность высевает бактериальный инокулят. Чашки инкубируют при температуре 37°C в течение 24 часов. Величину роста оценивают визуально.

Результаты приведены в таблице 4. При высоком давлении рабочего газа



биологическая активность покрытия оказывается намного выше, чем у покрытий, полученных при низком давлении. Изменение угла падения (снижение) улучшает антимикробный эффект покрытия, причем более значительно при низком давлении газа, чем при высоком.

#### Пример 6

Этот пример включен в настоящее описание для иллюстрации влияния температуры, поддерживаемой в процессе осаждения серебра на антимикробную активность получаемого покрытия. Металлическое серебро осаживают на 2,5-сантиметровых секциях латексного катетера Фоли (Foley) с помощью устройства для магнетронного распыления. В ходе нанесения соблюдают следующие условия: скорость осаждения 200 Å в минуту; мощность - 0,1 Кватт; распылитель представляет собой плоский магнетронный серебряный катод с диаметром 20,3 см; давление рабочего газа аргона составляет 4 Па (30 мТорр); полный массовый поток газа составляет 700 ст. см<sup>3</sup>/мин, а коэффициент отношения температуры субстрата к температуре точки плавления металлического серебра в покрытии -  $T/T_m$  составляет 0,30 или 0,38. В этом примере угол падения варьирует в связи с круглой формой и шероховатостью субстрата. Так, значения угла падения зависят от различных обстоятельств, а на уровне тонкой структуры, определяются направлением и другими параметрами сторон и вершин имеющихся на поверхности многочисленных образований. Антимикробный эффект определяют с помощью теста на зональное ингибирование, принципиально описанного в Примере 1.

Полученные результаты дают значения откорректированных зон ингибирования 0,5 и 16 мм, расположенных вокруг трубок, покрытых при значении  $T/T_m$ , равных соответственно 0,38 и 0,30. Секции катетера Фоли, покрытые при более низком значении коэффициента  $T/T_m$ , оказываются более эффективными, чем те из них, нанесение покрытия на которые проводилось при более высоком значении коэффициента  $T/T_m$ .

#### Пример 7

Этот пример включен в описание для демонстрации процесса нанесения антимикробного покрытия с помощью ДС магнетрона на коммерческий катетер. На поверхность латексного катетера Фоли с тефлоновым покрытием было затем нанесено серебро напылением через магнетрон ДС со степенью чистоты 99,99% при соблюдении условий, перечисленных в таблице 5.

Рабочие газы представлены коммерческим Ag и смесью Ar/O<sub>2</sub> (99/1, вес %).

Антимикробный эффект покрытия исследуют с помощью теста на зональное ингибирование. Агар Мюллера Хинтона (Mueller Ainton agar) распределяют по чашкам Петри. Перед инокулированием Staphylococcus aureus ATCC#25923 позволяют подсохнуть агаровым поверхностям. Инокулят готовят на основе Бактрловых дисков (Bactrol Discs, Difco, M), которые регенирируют перед проведением исследования в соответствии с инструкцией производителя. Сразу же после инокуляции исследуемые материалы с покрытием помещают на поверхность агара.

Чашки инкубируют при температуре 37°C в течение 24 часов. По истечении времени инкубации измеряют зону ингибирования, после чего вычисляют откорректированную зону ингибирования (откорректированная зона ингибирования = зона ингибирования - диаметр той части исследуемого материала, которая контактирует с агаром).

Полученные результаты показывают отсутствие ингибирования в случае непокрытых образцов и наличие откорректированной зоны размером менее 1 мм в случае катетеров, покрытия на которые были нанесены распылением в атмосфере коммерческого аргона под давлением рабочего газа в 0,7 Па (5 мТ). В случае катетеров, на которые покрытия были нанесены напылением в смеси Ar/O<sub>2</sub> (99/1, вес %) под давлением рабочего газа в 5,3 Па (40 мТ), откорректированная зона ингибирования составляет 11 мм. Анализ методом дифракции рентгеновских лучей показал, что покрытие, нанесенное напылением в 1% кислороде, представляет собой пленку из кристаллического Ag. Эта структура отчетливо демонстрирует повышенный антимикробный эффект при использовании материала в покрытиях для катетеров.

#### Пример 8

Этот пример демонстрирует серебряные покрытия, полученные при дуговом испарении, выпаривании при рассеивании газа (электроосаждении под давлением) и реактивном дуговом выпаривании. Выпаривание серебра с чистотой 99,99% проводят на силиконовых или глиноземных пластинках с исходной температурой субстрата около 21°C при соблюдении следующих параметров:

Смещение : - 100 V

Ток : - 20 Ампер-час

Угол падения : - 90°

Давление рабочего газа: 0,001 Па (0,01 мТ) (дуга), 3,5 Па (26 мТ) Ar/H<sub>2</sub>, 96: 4 (выпаривание при рассеивании газа) и 3,5 Па (26 мТ) O<sub>2</sub> (реактивное дуговое выпаривание).

В случае пластинок, покрытых под вакуумом (дуга) не было отмечено откорректированной зоны ингибирования. Электроосаждение под давлением в атмосфере рабочего газа, содержащего Ag и 4% водорода, приводит к образованию зоны ингибирования размером 6 мм, тогда как при нанесении в атмосфере чистого кислорода в качестве рабочего газа (реактивная дуга) образуется зона ингибирования, равная 8 мм. Толщина образуемой пленки составляет примерно 4000 ангстрем. Полученные результаты показывают, что наличие газов, таких как водород и/или кислород, в атмосфере дугового выпаривания приводит к повышению антимикробной эффективности покрытий.

#### Пример 9

Данный пример включен в описание для иллюстрации композитных материалов, способных оказывать антимикробное действие. По описанному ниже способу получают набор покрытий при распылении оксида цинка с помощью высокочастотного (RF) магнетрона на силиконовые пластинки. Покрытия из оксида цинка не демонстрируют зоны ингибирования.

Покрытия из Ag и ZnO наносят общей

толщиной до 3300 ангстрем путем последовательного напыления слоев Ag вместе со слоями ZnO (75/25, вес%) с соблюдением приведенных ниже условий. Показано, что покрытия не приводят к образованию зоны ингибирования в том случае, когда толщина слоев оксида цинка составляет около 100 ангстрем. Однако пленки, включающие либо очень тонкие островки, либо прерывающиеся слои ZnO (менее 50 ангстрем) в Ag матрице (т.е. композитной пленке) приводят к образованию откорректированной зоны ингибирования, равной 8 мм.

Применяемые для нанесения ZnO условия включают следующее: распылитель: ZnO с диаметром 20,3 см; рабочий газ - аргон; давление рабочего газа - 4 Па (30 мТ); расстояние катод - анод: 40 мм; исходная температура субстрата - 21°C; мощность - высокочастотный (RF) магнетрон, 0,5 кВт.

Применяемые для нанесения Ag условия включают следующее: распылитель: Ag с диаметром 20,3 мм; рабочий газ - аргон; давление рабочего газа - 4 Па (30 мТ); расстояние катод - анод - 40 мм; исходная температура субстрата - 21°C; мощность - магнетрон, 0,1 кВт.

Пример 10

Этот пример демонстрирует влияние холодной обработки и отжига серебряных и золотых порошков на антимикробную активность, определяемую в стандартном тесте на зональное ингибирование. Холодная обработка таких порошков приводит к дефектам структур поверхности, содержащих атомную неупорядоченность, которая способствует высвобождению ионов, вызывающих антимикробную активность. Антимикробное действие такой дефектной структуры может быть удалено при отжиге.

Нанокристаллический серебряный порошок (размер кристаллов около 30 нм) разбрызгивают на мелкую ленту и далее исследуют. При этом используют способ примера 7, получают зону ингибирования в 5 мм. Гранулы нанокристаллического Ag порошка (0,3 г) прессуют под давлением 275700 кПа (килопаскаля) (40000 фунтов/дюйм<sup>2</sup>). Спрессованные гранулы продуцируют 9-мм зону ингибирования при тестировании на антимикробную активность. Нанокристаллический серебряный порошок подвергают механической обработке в шаровой мельнице в течение 30 секунд. Полученный порошок исследуют на антимикробную активность как в случае разбрызгивания обработанного порошка на липкую ленту с последующим помещением на чашки, так и при прессовании его в гранулы с соблюдением вышеуказанных условий также с последующим помещением на чашки. Отмеченные зоны ингибирования составляют соответственно 7 и 11 мм. Гранулы, полученный после прессования обработанного порошка, отжигают при температуре 500° в течение 1 часа под вакуумом. При этом зона ингибирования, отмеченная у прокаленного гранулята, снижается на 3 мм.

Полученные данные показывают, что нанокристаллический серебряный порошок, не оказывая сам по себе заметного влияния на антимикробный эффект, обладает повышенным антимикробным действием при введении атомной неупорядоченности путем

механической обработки порошка в шаровой мельнице или при прессовании его в гранулы. Антимикробный эффект значительно снижается при отжиге при температуре 500 °C. Таким образом, условия, создаваемые во время механической обработки или после нее, не должны включать высокую температуру, которая способствует диффузии. Условия холодной механической обработки предпочтительны, поскольку ограничивают диффузию, в частности, это может быть обработка при комнатной температуре или при размалывании или измельчении в жидком азоте.

Серебряный порошок, состоящий из частиц размером около 1 микрона, исследуют аналогичным способом. Ag порошок разбрызгивают на липкую ленту и определяют зону ингибирования. Зона ингибирования в этом случае не отмечается. Порошок обрабатывают в течение 30 секунд в шаровой мельнице и разбрызгивают на липкую ленту. При этом вокруг порошка на ленте отмечается зона ингибирования размером 6 мм. Когда Ag порошок (в нормальном состоянии или после механической обработки в шаровой мельнице) прессуют под давлением 275700 кПа (40000 фунтов/дюйм<sup>2</sup>) в 0,3 г гранулята, отмечаются зоны размером соответственно 5 и 6 мм. Гранулы, который был получен из порошка, обработанного в шаровой мельнице, и далее прокален при температуре 500°C, имеет значительно сниженную антимикробную активность. Вначале гранулы обладали некоторой активностью (зона ингибирования размером 4,5 мм), однако при втором исследовании зона ингибирования не была обнаружена. Контрольный гранулы, который не подвергали отжигу, продолжает продуцировать зоны ингибирования более 4 мм даже после 14 повторов тестирования. Этот результат указывает на то, что стадия отжига, применяемая после механической обработки, ограничивает длительное высвобождение антимикробных форм серебра из порошков.

Нанокристаллическое золото в виде порошка (кристаллы 20 нм) исследуют с помощью теста на зональное ингибирование на антимикробную активность при разбрызгивании порошка на липкую ленту. При этом для нанокристаллического золотого порошка не было отмечено зон ингибирования. Золотой порошок прессуют под давлением 275700 кПа (40000 фунтов/дюйм<sup>2</sup>) до 0,2 г гранулята. Отмечают наличие зоны ингибирования размером 10 мм. При последующем отжиге прессованного гранулята под вакуумом при температуре 500 °C в течение 1 часа величина зоны ингибирования снижается до 0 мм.

Полученные результаты показывают, что растворимость, а следовательно, и эффективность золотых порошков могут быть значительно улучшены в результате механической обработки, такой как прессование нанокристаллического материала в гранулы. При этом антимикробная активность может исчезнуть после отжига. Предпочтительна холодная обработка.

Другие золотые порошки, включающие частицы размером 2,5 микрона и 250 микрон, не оказывают антимикробного воздействия в условиях вышеупомянутой холодной

обработки. Считается, что малый размер зерен нанокристаллического золотого порошка представляет собой важный фактор, который, в сочетании с механической обработкой способствует генерации нужного антимикробного эффекта.

#### Пример 11

Данный пример включен в описание для иллюстрации композитного антимикробного покрытия, образованного при реактивном распылении (другой пример композитных пленок). В Примере 7 было показано, что антимикробное покрытие из серебра может быть получено при напылении в атмосфере аргона и 1% кислорода (0,5 Кватт, 5,3 Па (40 мТорр), расстояние анод/катод - 100 мм, температура - 20°C - при этом получают зону ингибирования размером 11 мм).

В том случае, когда для нанесения антимикробных покрытий напылением используют в качестве рабочего газа аргон с содержанием 20 вес% кислорода, размер зон ингибирования варьирует от 6 до 12 мм. Эти данные указывают на то, что создание реактивной атмосферы во время осаждения из паровой фазы приводит к образованию антимикробной пленки при использовании широкого диапазона параметров процесса осаждения.

#### Пример 12

Данный пример показывает, что покрытия настоящего изобретения проявляют антимикробное действие против широкого спектра бактерий.

Всего 171 различных бактериальных образцов, включающих представителей 18 родов и 55 видов, были представлены Провинциальной Лабораторией сектора Здравоохранения Северной Альберты. Эти образцы были быстро заморожены в 20% снятом молоке и выдерживались при температуре - 70°C в течение времени, варьирующего от нескольких месяцев до нескольких лет. В исследовании не использовались требовательные к пище организмы, которые могут не расти в условиях, создаваемых в стандартном тесте на чувствительность по Кирби-Бауэру.

Каждый замороженный образец соскоблили с помощью ватного тампона для инокулирования чашки с кровяным агаром (ЧКА (BAP)). Чашки инкубировали в течение ночи при температуре 35°C. На следующий день организмы подвергли тестированию на чувствительность по методу Кирби-Бауэру, описанному ниже.

От четырех до пяти колоний (большее количество, если колонии маленькие) одного морфологического типа отбирают из каждой ЧКА субкультуры и инокулируют далее в индивидуальные пробирки, содержащие примерно 5 мл триптированного соевого бульона (ТСБ (TSB)). Бульоны инкубируют при температуре 35°C в течение 2-3 часов. К этому времени мутность большей части бульонных культур становится либо равной, либо превышает 0,5 стандарта Макфарланда (0,5 McFarland Standard). Более мутные образцы разбавляют стерильным солевым раствором до достижения мутности, визуальное сравнимой со стандартной. Для облегчения визуальной оценки мутности пробирки просматривают на белом фоне с контрастирующей черной линией.

Небольшое число организмов

(*Sfreplococcus* и *Corynebacterium*) не способно хорошо расти в ТСБ. Мутность этих бульонов после инкубации достигает менее 0,5 стандарта Макфарланда. В эти пробирки для увеличения мутности примерно до уровня стандартна инокулируют дополнительные колонии из ЧКА субкультур.

В течение 15 минут доведения мутности бактериальной суспензии до нужного состояния в каждый бульон погружают стерильный ватный тампон. Избыток жидкости удаляют через край пробирки тампоном, вращая им. Инокулят наносят на агаровую плашку Мюллера Хинтона (МХ) нанесением четких полосок тампоном в трех направлениях по всей поверхности агара. Три вафельных квадрата из кремнезема, покрытых серебром, размером 1x1 см накладывают на каждую МХ чашку, после чего чашки переворачивают и ставят на инкубацию в течение ночи при температуре 35°C. Покрытия наносят напылением при соблюдении описанных ниже условий, которые по данным исследования методом дифракции рентгеновских лучей представляют собой композитные пленки, состоящие из серебра/оксида серебра:

Распылитель: диаметр 20,3 см, 99,99% Ag  
Рабочий газ: Ar/O<sub>2</sub> 80/20 вес%

Давление рабочего газа: 5,3 Па (40 мТ)

Полный массовый поток: 700 ст.см<sup>3</sup>/мин

Мощность: 0,1 Кватт

Температура осаждения: 20°C

Основное давление: 2,7•10<sup>-4</sup> Па  
(2•10<sup>-6</sup>Торр)

Расстояние катод/анод: 40 мм

ЧКА (BAP) культуры контрольных организмов были представлены Провинциальной лабораторией и включали: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Escherichia coli* : ATCC 25922; и *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 для проверки качества МХ агара. Эти культуры обрабатывали сходным с тестовыми культурами образом, за исключением того, что на бактериальные лужайки на МХ агаре наносят стандартные антибиотические диски, а не покрытые серебром пластинки. С использованием указанных организмов было выявлено, что МХ агар приемлем для проведения стандартного теста на зональное ингибирование.

После 16-18 часов инкубации при температуре 35°C были измерены зоны ингибирования вокруг серебряных пластинок или антибиотических дисков. Откорректированные зоны вычислили при вычитании размера вафли (1 см) от размера общей зоны. Результаты по репрезентативным зонам ингибирования приведены в таблице 7.

#### Пример 13

Данный пример демонстрирует использование тантала в качестве адгезионного слоя для использования в покрытиях настоящего изобретения. Тантал хорошо известен как материал, который при использовании в качестве промежуточного слоя улучшает адгезию тонких пленок с субстратом. В этом примере исследуемые секции, включающие образцы из нержавеющей стали (316) (1 x 1 см) и силикона (1,7 x 0,9 см), а также секции латексных трубок (5 см), промывают этаноном,

после чего половину исследуемых секций перед нанесением на них пленок серебра покрывают (при напылении) тонким слоем (примерно 100 ангстрем) Та. Во второй группе исследуемые секции покрывают только антимикробной Ag пленкой. Условия покрытия приведены ниже. Тогда как антимикробная активность у всех тестируемых секций имела близкие значения, опытные секции, покрытые Та, обладали гораздо лучшими адгезионными свойствами, чем необработанные исследуемые секции. Адгезионные свойства определяют с использованием ASTM метода D3359-87, который представляет собой стандартный метод определения адгезии.

#### Условия Распыления

Распылитель: диаметр 20,3 см, 99,99% Та  
Рабочий газ:  $Ar/O_2$ , 99/1 вес%

Давление рабочего газа: 1,3 Па (10 мТорр)

Полный массовый поток: 700  $ст \cdot см^3/мин$

Мощность: 0,5 кВт

Расстояние катод/анод: 100 мм

Температура субстрата: 20°C

Распылитель: диаметр 20,3 см, 99,99% Та

Рабочий газ:  $Ar/O_2$ , 99/1 вес%

Давление рабочего газа: 1,3 Па (10 мТорр)

Полный массовый поток: 700  $ст \cdot см^3/мин$

Мощность: 0,5 кВт

Расстояние катод/анод: 100 мм

Температура субстрата: 20°C

#### Пример 14

Распыление DC магнетроном применили для осаждения серебра 99,99% чистоты от катода диаметром 20,3 см на силиконовые и кремнеземные пластинки с использованием в качестве рабочего газа коммерческого аргона, увлажненного водой, полный массовый поток которого составляет 700  $ст \cdot см^3/мин$ . Увлажнение аргона осуществляют при пропускании его через две колбы содержащие 3 литра воды комнатной температуры и через одну пустую колбу, снабженную стекловатой для абсорбции любой свободной жидкости перед подачей газа в камеру для напыления.

Ниже представлены условия напыления и результаты стандартного теста на зональное ингибирование, проведенное на серебряных пленках, нанесенных напылением. Серебряные пленки, которые обычно при осаждении в атмосфере аргона не проявляют антимикробных свойств, в случае напыления с использованием в качестве рабочего газа смеси аргона/водяных паров характеризуются значениями откорректированной зоны ингибирования до 8 мм.

#### Пример 15

Данный пример включен в описание для иллюстрации способа активации покрытий облучением, что составляет другой аспект настоящего изобретения.

На силиконовые вафли размером 1,9 x 0,7 см наносят покрытия из металлического серебра толщиной 3000 Å с помощью напыления из DC магнетрона при соблюдении следующих условий:

#### УСЛОВИЯ РАСПЫЛЕНИЯ:

Распыление: диаметр 20,3 см, 99,99% Ag

Рабочий газ:  $Ar/O_2$ , 99/1 вес. %

Давление рабочего газа: 5,3 Па (40 мТорр)

Полный массовый поток: 700  $ст \cdot см^3/мин$

Мощность: 0,5 кВт

Температура субстрата: 21°C

Расстояние катод/анод: 100 мм

Покрываемые пластинки разделяют на 4

группы и облучают их разными дозами гамма-излучения: дозами в 0, 1, 2 и 4 мегарод - от источника  $^{60}Co$  (Изомедикс Инк., Мортон Гроув, США (Isomedix Inc., Morton Grove, Ill., Usa)). Образцы помещают в основном перпендикулярно к поступающему облучению. После облучения образцы исследуют на биологическую активность (антимикробный эффект) с использованием стандартного теста на зональное ингибирование на агаре Мюллера Хинтона (Дифко (Difco, MI. )), включающего применение S.aureus (ATCC 25923), как было приведено в предыдущих примерах. Полученные результаты суммированы в таблице 9.

Результаты указывают на логарифмическую зависимость между дозой облучения и наблюдаемой биологической реакцией в пластинках. Это иллюстрирует тот факт, что гамма-облучение оказывает дальнейшую активацию покрытий настоящего изобретения с целью усиления их антимикробного эффекта.

Эксперимент был повторен с антимикробными пленками, ориентированными в основном параллельно приходящему облучению. Такая ориентация значительно снижает уровень активации антимикробных покрытий так, что в сравнении с необлученным контролем не отмечается увеличения зоны ингибирования.

#### Пример 16

Данный пример включен для иллюстрации активации по способу настоящего изобретения антимикробных покрытий гамма-облучением с использованием диэлектрического материала, примыкающего во время облучения к обрабатываемому материалу.

Множество образцов размером 2,5 см x 2,5 см из ячеистого полиэтилена высокой плотности (такого, который используется для изготовления ожоговых повязок) покрывают напылением металлического серебра в условиях примера 15, за исключением мощности, которая в данном случае составляет 0,1 кВт. Затем покрытый ячеистый материал тестируют по методу, описанному в Примере 15. Контрольные ячеистые образцы (покрытые серебром, не облученные) приводили к образованию зон ингибирования размером 10 мм (откорректированных), тогда как для облученных образцов были получены зоны ингибирования размером 14 мм (откорректированные).

Другие образцы покрытого ячеистого материала прослоили двумя силиконовыми вафлями размером 2,5 см x 2,5 см, несущими термически наращенный оксидный слой (поставка из Центра Микроэлектроники, Эдмонтон, Альберта (Alberta Microelectronic Centre, Edmonton)). Описываемый ячеистый материал исследовали на наличие биологической активности, при этом было обнаружено откорректированное значение зоны ингибирования, равное 26 мм. Считается, что силиконовые пластинки представляют собой источник электронов, которые рассеиваются на антимикробные покрытия, еще более усиливая антимикробный эффект.

Листовое металлическое серебро исследовали на возможность его активации гамма-облучением для выработки антимикробного эффекта. Листовое

металлическое серебро подвергли отжигу при температуре 140°C в течение 90 мин и затем облучению дозой 4 мегарад. Далее образцы исследовали на наличие биологической активности, однако зоны ингибирования не были выявлены. Этот результат указывает на то, что, возможно, серебро в его нормальном упорядоченном состоянии имеет слишком малое количество атомных дефектов, которые могут активизироваться по способу настоящего изобретения.

#### Пример 17

Данный пример включен в описание для иллюстрации того факта, что антимикробные покрытия, содержащие атомную неупорядоченность на уровне, не достаточном для продуцирования антимикробного эффекта, можно активизировать гамма-облучением, в соответствии с настоящим изобретением.

Серебряные пленки напыляют на силиконовые пластинки с соблюдением условий примера 15, за исключением давления газа, которое снижено с 5,3 Па (40 мТорр) до 0,7 Па (5 мТорр), что приводит к снижению в получаемых покрытиях атомной неупорядоченности. После этого серебряные пленки облучают гамма-лучами дозой в 4 Мрад по методу примера 15. Облученные и контрольные пленки (не облученные) исследуют на биологическую активность. Контрольные пленки продуцируют зону ингибирования размером лишь 1 мм (откорректированную), тогда как облученные покрытия создают зону ингибирования размером 10 мм (откорректированную). Этот результат указывает на то, что антимикробные покрытия, изготовленные в таких условиях, которые приводят к образованию атомной неупорядоченности на уровне, недостаточном для проявления антимикробного эффекта, могут активизироваться под действием облучения из источника гамма-лучей, приобретая в итоге антибактериальные свойства.

#### Пример 18

Настоящий пример демонстрирует способ образования ионов комплексов серебра, отличных от ионов  $Ag^+$ , которые обладают высокой эффективностью в генерировании антимикробного эффекта. В примере приводятся сравнительные данные по уровню диффузии и значениям зон ингибирования для различных растворов серебра.

Растворы готовят таким образом, чтобы выделялось 10000 ppm Ag в виде  $AgNO_3$ ,  $Ag(NH_3)_2^+$ ,  $Ag(CN)_2^-$  и  $Ag(белка)$ .

Растворы серебра готовят следующим образом:

1)  $Ag(S_2O_3)_2^{3-}$  - 2,66 г  $AgCl$  растворяют в 150 мл деионизированной воды. Добавляют 17,22 г  $Na_2(S_2O_3)_2$  и доводят объем до 200 мл деионизированной водой.

2)  $Ag(CN)_2^-$  - смешивают равные объемы 12,5 г/л  $AgCN$  и 50 г/л  $KCN$

3)  $Ag(белок)$  - исследуют два образца серебросодержащего белка. Серебросодержащий белковый порошок (0,5 г, Sigma S-6767, лот 12Н3437, 20% Ag) добавляют к 10 мл деионизированной воды. Серебросодержащий белковый порошок (1,25 г, Sigma S-9017, лот 33Н3456, 8% Ag) добавляют к 10 мл деионизированной воды.

4)  $Ag(NH_3)_2^+$  - к гидроксиду аммония

добавляют нитрат серебра до образования черного осадка. К полученному раствору добавляют по каплям дополнительное количество гидроксида аммония до достижения повторного растворения осадка, что приводит к переходу иона  $Ag(NH_3)_2^+$  в раствор.

Далее готовят контрольные растворы, содержащие те же концентрации нитрата, аммиака, цианида и тиосульфата, что в исследуемых растворах. Антимикробный эффект опытных растворов определяют с помощью теста на зональное ингибирование. Чувствительный диск (целлюлоза, диаметр 6 мм), содержащий 25 микролитров каждого из исследуемых растворов помещают на середину чашки с агаром Мюллера Хинтона (МНА) (среда Дифко). Создают условия для диффузии в течение 4 часов комплексов серебра или ионов на чашку с МНА, выдерживаемую в термостате при температуре 37°. После 4 часов отбирают из чашки чувствительный диск и с помощью нейтроноактивационного анализа определяют содержание серебра (НАА, Университет в Альберте, реактор на медленных нейтронах (NAA, University of Alberta Slowpoke Reactor Facility)). Для измерения зон ингибирования против *S. aureus* используют дополнительную серию чашек с учетом исследования каждого из имеющихся в чувствительных дисках серебряных комплексов или ионов. Из двух участков чашки: на крае зоны ингибирования и под дисками - отбирают образцы агара. Образцы агара исследуют на содержание серебра с помощью метода НАА. Исследование антимикробного эффекта контрольных растворов показало отсутствие зон ингибирования. Полученные результаты представлены на таблице 10.

Вышеприведенные результаты показывают, что соли или соединения серебра, в отношении которых известно, что они диссоциируют с образованием иона  $Ag^+$  (например, нитрат серебра и серебряные белки), обладают ограниченным антимикробным эффектом (зона ингибирования 6 мм). Антимикробный эффект выше у тех композиций серебра, которые высвобождают комплексные ионы, отличные от  $Ag^+$  (например,  $Ag(NH_3)_2^+$ ,  $Ag(CN)_2^-$  и  $Ag(S_2O_3)_2^{3-}$ ). Очевидно также, что ионы комплексов серебра способны диффундировать в агаровую среду дальше, чем  $Ag^+$ , что приводит к достижению антимикробного эффекта на более далеком расстоянии от источника серебра.

Считается, что  $Ag^+$  ион менее эффективен как антимикробный агент, поскольку он достаточно легко осаждается имеющимися в агаровой среде хлоридными ионами. С другой стороны, ионы комплексов серебра характеризуются более высоким уровнем антимикробного действия и более быстрой диффузией. Ионы комплексов серебра, по-видимому, кроме того, не осаждаются хлоридными ионами в той же степени, что делает их более удобными для использования в промышленных системах или в работе медицинских и других устройств, которые вступают в ходе функционирования в контакт с жидкостями, содержащими хлоридные ионы.

#### Пример 19

Настоящий пример приводит

RU 2 167 526 C2

сравнительные данные по значениям диффузии и зонам ингибирования для ряда серебряных антимикробных покрытий.

Три серебряные пленки были получены напылением в условиях, обозначенных в таблице 11.

В соответствии с описанием, приведенным в предыдущих примерах, покрытия исследуют на антимикробную активность с помощью теста на зональное ингибирование. По методике примера 18, с помощью НАА анализа определяют содержание серебра после 4 часов диффузии в агаровую среду. В таблице 12 представлены сравнительные результаты.

В случае первой пленки, которая высвобождает  $Ag^+$  ионы, образуется небольшая зона ингибирования, при этом под пленкой отмечено осаждение серебра в виде  $AgCl$ . В случае пленки 2 образуется большая зона ингибирования (6-кратное значение) при наличии под пластинкой осадка серебра, насчитывающего до 1/4 его количества. Эти данные позволяют предположить, что происходит образование иона комплекса серебра, отличного от  $Ag^+$ , который диффундирует более легко. Известно, что облегчение диффузии определяется природой комплексных форм серебра. Пленка 3 высвобождает намного больше серебра, чем пленки 1 и 2, однако большие количества серебра присутствует в форме  $Ag^+$ , который осаждается под пленкой в виде  $AgCl$ . Тем не менее, размер зоны ингибирования указывает на то, что вдобавок к  $Ag^+$  генерируется ион комплекса серебра, более мобильный, чем  $Ag^+$ . По всей видимости, происходит образование одного или более отрицательно заряженных ионов, представляющих собой сочетание серебра с гидроксидными:  $Ag(OH)_2^-$ ,  $Ag_2(OH)_3^-$  или  $Ag_3(OH)_4^-$ . В связи с наличием в агаровой среде хлорида может иметь место образование гидроксил-хлоридных комплексов серебра.

#### Пример 20

Настоящий пример включен для иллюстрации способа получения ионов комплекса цианида серебра, а также антимикробных свойств таких ионов.

Ванну из цианида серебра, используемую обычно при электроосаждении, исследуют на наличие антимикробного эффекта, отобрав из бани 25 микролитров и поместив их на чувствительный диск в стандартном тесте на зональное ингибирование. Ванна из цианида серебра содержит 37 г/л цианида серебра, 45 г/л цианида калия и 30 г/л карбоната калия. Полученные зоны ингибирования охватывают всю чашку, указывая на то, что откорректированное значение зоны ингибирования превышает 94 мм. Максимальное количество серебра, которое было доступно в ванне из  $AgCN$ , составляет 30000 ppm. Из предыдущей работы известно, что такая концентрация серебра в виде  $AgNO_3$  приводит к образованию зоны ингибирования не выше 6 мм. Действие одного цианидного иона было определено при помещении 25 микролитров  $KCN$  в концентрации 45 г/л на чувствительный диск с повторением теста на зональное ингибирование. Было получено значение откорректированной зоны ингибирования, равное 12,5 мм. Аналогично на зональное

ингибирование исследовали раствор  $AgCN$  (37 г/л) в дистиллированной воде. При этом было получено откорректированное значение зоны ингибирования, равное 14 мм.

Молярное соотношение серебряного иона и цианидного иона в ванне составляет 0,37:1. Оно способствует образованию отрицательно заряженного комплекса цианида серебра  $Ag(CN)_2^-$  или  $AgCN(ag)$  в виде ионной пары. Все эти результаты свидетельствуют в пользу того, что ионы комплексов серебра эффективны как антимикробные агенты и характеризуются повышенной мобильностью в агаровой среде.

Тонкие полоски фильтровальной бумаги обрабатывают 50 микролитрами либо раствора нитрата серебра (10000 ppm  $Ag$ ), либо раствором цианида калия (6400 ppm  $CN^-$ ). Полоски подвергают стандартному тестированию на зональное ингибирование с использованием агаровых чашек (МНА). Контрольные полоски с нитратом серебра дают откорректированную зону ингибирования размером в 8 мм, тогда как контрольные полоски с  $KCN$  не приводят к образованию зон ингибирования. При помещении полосок с нитратом серебра и цианидом калия на агаровую чашку (МНА) и выборе правильного угла их расположения друг относительно друга откорректированная зона ингибирования составляет 30 мм в сторону от полоски с нитратом серебра и 22 мм от полоски с цианидом калия.

Приведенный результат показывает, что ион комплекса серебра, образуемый при сочетании нитрата серебра и цианида калия в среде, обладает большей антимикробной эффективностью, чем отдельно взятый каждый из них в растворе.

#### Пример 21

Настоящий пример включен для иллюстрирования антимикробной эффективности иона комплекса серебра из хлорида серебра.

Хлорид серебра прессуют в гранулят 0,2 г под давлением 413550 Па (60000 фунт/дюйм<sup>2</sup>) и исследуют с помощью теста на зональное ингибирование на агаровых чашках (МНА). Получают зону ингибирования, равную 8 мм. Смесь 0,15 г  $AgCl$  и 0,05 г  $NaCl$  прессуют в гранулят под давлением 60000 фунт/дюйм<sup>2</sup> (413550 Па) и исследуют аналогичным способом. В результате тестирования получают зону ингибирования, равную 24 мм.

Увеличение концентрации доступного хлоридного иона способствует образованию иона комплекса серебра  $AgCl_2^-$ , который, как было показано выше, обладает улучшенной в сравнении с  $AgCl$  антимикробной эффективностью.

Раствор нитрата серебра (10000 ppm  $Ag$ ) исследуют на чувствительных дисках (25 микролитров) в тесте на зональное ингибирование. Получают зону ингибирования размером 6 мм.  $AgNO_3$  в той же концентрации исследуют на чашке с агаром, в которую добавлен 5%  $NaCl$ . Получена зона ингибирования размером 20 мм, что указывает на повышение антимикробной эффективности. В контрольной чашке с агаром, в который внесен 5%  $NaCl$ , не отмечено ингибирования роста бактерий (*S.aureus*).

Можно предположить, что более высокие

концентрации хлоридного иона способствуют образованию иона комплекса серебра  $\text{Ag}(\text{Cl})_2^-$ . Эта форма дает трехкратное увеличение антимикробной эффективности в сравнении с  $\text{Ag}^+$  из нитрата серебра.

#### Пример 22

Тестирование на животных - раздражение. Исследование первичного раздражения кожи было проведено на белых новозеландских кроликах (NZW) с использованием марли, покрытой антимикробным металлом настоящего изобретения. Покрытие было нанесено на марлю типа VII (USP (Американская Фармакопея)) с использованием в процессе нанесения условий примера 7, в котором рабочий газ был представлен  $\text{Ag}/\text{O}_2$ , 99/1 вес. %

Марлю с покрытием помещают на высокобленную и невысобленную кожу на боковой части туловища новозеландских белых кроликов. По прошествии 24 часов марлю удаляют, а место ее наложения выскабливают для исследования возникновения эритемы и отека через 1, 24 и 48 часов после удаления.

Все животные перенесли исследования. Ни у одного животного не отмечалось эритемы, отека или инфекции. Был сделан вывод, что применяемая марля не вызывает локального раздражения при нанесении на кожу самцов или самок новозеландских кроликов (NZW).

#### Пример 23

Тестирование на животных - чувствительность. Исследуют чувствительность морских свинок Хартли (Hartley) к марле типа VII (USP (Американская Фармакопея)) с нанесенным на нее антимикробным металлическим покрытием настоящего изобретения. Покрытие на марлю наносят по методу примера 7 с использованием  $\text{AZO}_2$ , 99/1 вес. %. Для тестирования применяют технику расщепления адьюванта, поскольку исследуемый материал не может инъекцироваться, а нанесение сухого льда на индуцируемый участок наиболее близко имитирует клиническую ситуацию.

Не было получено доказательства того, что покрытая марля индуцирует эритему или отек, а также не наблюдалось инфицирования ни одного из исследованных животных. Все животные перенесли исследования.

Нанесение покрытой марли на кожу самцов морских свинок Хартли не вызывает появления локальной чувствительности при исследовании методом расщепления адьюванта.

#### Пример 24

Этот пример включен для иллюстрации того, что смесь серебряного порошка  $\text{Ag}/\text{NaCl}$  приводит к появлению антимикробного эффекта за счет ионов комплекса серебра, которые, по всей видимости, представляют собой  $\text{AgCl}_2^-$ .

Гранулы серебряного порошка (1 микрон) и  $\text{NaCl}$  (25%) пропускают под давлением в указанных ниже условиях. Антимикробный эффект измеряют в гранулах с помощью теста на зональное ингибирование. Проводят также сравнительное исследование контроля в виде прессованного серебряного порошка в тесте на зональное ингибирование. Результаты представлены в таблице 13.

#### Пример 25

Данный пример иллюстрирует структурные и химические характеристики осажденных напылением серебряных пленок, которые проявляют хорошую антимикробную активность (откорректированную зону ингибирования - CZOI) при проведении описанного в предыдущих примерах теста на зональное ингибирование. Пленки получают напылением от магнетрона с плоским серебряным распылителем диаметром 20,3 см на субстраты в виде силиконовых пластинок (100 мм от распылителя) в условиях, указанных в таблице 14. Полный массовый поток газа составляет 700 ст. см<sup>3</sup>/мин. Коэффициент отношения температуры субстрата к точке плавления серебра (1234 К),  $T/T_m$ , составляет менее 0,3, толщина пленки обычно равняется 3000 Å, а угол падения в каждом случае составляет 90° (нормальный угол падения). В данном примере описаны характеристики осажденного серебра, а также покрытия после проведенного впоследствии отжига (на воздухе при температуре 140°C в течение 90 минут). Пленки были охарактеризованы с точки зрения структуры (размер зерна, тип дефектов, рекристаллизация) и химических свойств (концентрация примеси (при этом содержание примеси указывают относительно атомного % O или оксида) и остаточный электрохимический потенциал). Результаты суммированы в таблицах 15 и 16.

Концентрацию примеси в пленке измеряют с использованием рентгеноэлектронной спектроскопии и масс-спектрометрии вторичных ионов. В технике рентгеноэлектронной спектроскопии в качестве падающего пучка был использован монохроматизированный  $\text{Al K}\alpha$  пучок рентгеновских лучей. Ионный пучок  $\text{Ar 4 kV}$  выпускается из раствора на участок 2 мм x 2 мм для удаления загрязнений поверхности и подготовки свежей поверхности для проведения рентгеноэлектронной спектроскопии. Для исследования с помощью масс-спектрометрии вторичных ионов был использован положительно заряженный поток ионов цезия при 12,5 кВ. Концентрации примеси, вычисленные на основе данных рентгеноэлектронной спектроскопии и масс-спектрометрии вторичных ионов, приведены в таблицах 15 и 16, причем как в пленках, нанесенных осаждением, так и в пленках после отжига. Видно, что предпочтительной характеристикой биологически активных серебряных пленок, в соответствии с настоящим изобретением, является наличие примеси. Данные рентгеноэлектронной спектроскопии и масс-спектрометрии вторичных ионов показывают, что примесь, которая в настоящем случае представляет собой кислород или оксид серебра и кислород, не связывается химически с атомами серебра в пленке. Кроме того, примесь в виде кислорода включается в таком количестве, что позволяет увеличить растворимость твердых веществ в серебре при комнатной температуре.

Размер зерна на осажденных и подвергнутых отжигу пленках измеряют на изображениях, полученных при просвечивающей электронной микроскопии. Эти данные, приведенные в таблицах 10 и 11,

RU 2 1 6 7 5 2 6 C 2

RU 2 1 6 7 5 2 6 C 2

показывают, что активные в антимикробном отношении серебряные пленки настоящего изобретения имеют в среднем размер зерна менее 200 нм. Активные пленки после осаждения имеют средний размер зерна менее 140 нм. Наиболее активные пленки после осаждения имеют средний размер зерна менее 90 нм. Кроме того, просвечивающая электронная микроскопия высокого разрешения показала, что начало рекристаллизации ( $T_{rec}$ ) происходит примерно при 90°C. Рост зерен в таких тонкогранулированных биологически активных пленках происходит при температурах ниже 0,33  $T_m$ , где  $T_m$  представляет собой точку плавления серебра в градусах К, в частности, ниже 140°C. В целом, рекристаллизация снижает антимикробную активность. Однако, покрытия с повышенным уровнем оксида серебра (покрытия 3 и 6) сохраняют антимикробную активность после отжига. Считается, что оксид схватывает атомные дефекты, позволяя таким образом удерживать антимикробную активность после отжига.

Изучение с применением просвечивающей электронной микроскопии указывает также на то, что биологически активные серебряные пленки содержат множество ростовых двойников. При отжиге на воздухе при температуре 140°C в течение 90 минут ростовые двойники исчезают, а появляются отжиговые двойники. Последние из них представляют собой результат восстановления, рекристаллизации и роста зерен, которые переводят серебряную пленку в состояние, характеризующееся пониженной энергией. Очевидно, что осажденные серебряные пленки вместе с сопровождающими их ростовыми двойниками, в которых отмечался такой рост зерен, находились в состоянии с повышенным энергетическим статусом. Таким образом, наличие вышеуказанных дефектов в осажденных пленках является отличительной характеристикой антимикробных покрытий настоящего изобретения. Фиг. 1 и 2 представляют собой микрофотографии, сделанные при просвечивающей электронной микроскопии, которые показывают размер зерен и двойники, наблюдаемые соответственно в серебряных пленках, полученных после осаждения и после отжига.

Остаточный потенциал серебряных пленок измеряют в 1М растворе гидроксида калия (KOH) с использованием насыщенного каломельного электрода (НКЭ) в качестве стандартного электрода. Таблицы 15 и 16 показывают, что серебряные пленки проявляют антимикробную активность только в случае положительного значения остаточного потенциала. В случае отрицательного значения остаточного потенциала биологической активности не наблюдается.

Все публикации, приведенные в настоящем описании, отражают достигнутый уровень в той области техники, к которой относится настоящее изобретение. При этом все публикации включены в качестве ссылки в той мере, в какой каждая такая публикация специфически подходит для включения.

Термины и выражения спецификации используются в качестве терминов для описания и не являются ограничивающими. При использовании таких терминов и

выражений не исключаются эквиваленты иллюстрируемых и описываемых материалов и их характеристик, поскольку область изобретения определяется и ограничивается только лишь формулой изобретения, которая для данного изобретения приведена ниже.

#### Формула изобретения:

1. Способ получения антимикробного материала, содержащего один или более антимикробных металлов, отличающийся тем, что включает создание атомной неупорядоченности в материале, содержащем один или более антимикробных металлов, в условиях, ограничивающих диффузию, для сохранения атомной неупорядоченности в указанном материале и обеспечения длительного высвобождения атомов, ионов, молекул или кластеров, по крайней мере, одного из металлов в спиртовой или водный электролит с повышенной по отношению к материалу в его нормальном упорядоченном кристаллическом состоянии скоростью, и облучение материала излучением с низкой линейной энергией переноса для высвобождения, по крайней мере одного антимикробного металла в концентрации, достаточной для обеспечения локализованного антимикробного эффекта.

2. Способ по п.1, где антимикробный металл выбирают из группы, состоящей из Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi, Zn и их сплавов и соединений.

3. Способ по п.2, где указанный материал представляет собой порошок или фольгу одного или более антимикробных металлов и атомную неупорядоченность создают путем холодной обработки указанных порошка или фольги.

4. Способ по п.3, где указанный материал представляет собой нанокристаллический порошок.

5. Способ по п.2, где указанный материал получают в виде покрытия на субстрате осаждением из паровой фазы в условиях, ограничивающих диффузию в процессе осаждения, а после осаждения ограничивающих отжиг или рекристаллизацию.

6. Способ по п.5, где указанный материал получают вакуумным испарением, напылением, напылением с помощью магнетрона или ионным осаждением металла.

7. Способ по п.6, где антимикробный материал представляет собой композиционное покрытие, образованное совместным, последовательным или реакционным осаждением антимикробного металла на матрицу с атомами или молекулами другого материала для создания атомной неупорядоченности в матрице, при этом упомянутый другой материал представляет собой один или более осажденные материалы, выбранные из группы, включающей кислород, азот, водород, бор, серу или галоген, абсорбированные или захваченные в матрице из атмосферы осаждаемой паровой фазы: оксид, нитрид, борид, галогенид, сульфид или гидрид антимикробного металла, и оксид, нитрид, карбид, борид, галогенид, сульфид или гидрид инертного биосовместимого металла, выбранного из группы, включающей Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zr, Mo, Si или Al.

8. Способ по п.7, где антимикробный металл представляет собой серебро, и упомянутый другой материал представляет



собой либо оксид серебра, либо атомы молекулы, содержащие кислород, абсорбированный или захваченный в матрицу из атмосферы осаждаемой паровой фазы, либо оба вместе.

9. Способ по п.5, где упомянутое покрытие получают путем напыления с использованием магнетрона при соотношении температуры покрываемой поверхности к температуре плавления осаждаемого антимикробного материала менее чем около 0,5 и давлении рабочего газа выше чем около 1,3 Па (10 мТ).

10. Способ по п.7, где упомянутое покрытие получают путем напыления с использованием магнетрона при соотношении температуры покрываемой поверхности к температуре плавления осаждаемого антимикробного материала менее чем около 0,5 и давлении рабочего газа выше чем около 1,3 Па (10 мТ).

11. Способ по п.8, где упомянутое покрытие получают путем напыления с использованием магнетрона при соотношении температуры (в градусах Кельвина) покрываемой поверхности к температуре (в градусах Кельвина) плавления осаждаемого антимикробного материала менее чем около 0,5 и давлении рабочего газа выше чем около 1,3 Па (10 мТ).

12. Способ по любому из пп.1, 3 или 6, где вид излучения выбирают из гамма-, бета- или рентгеновского излучения.

13. Способ по любому из пп.1, 3 или 6, где источник излучения представляет собой источник гамма излучения, используемого в дозе, выше чем около 1 Мрад.

14. Способ по любому из пп.1, 3 или 6, где облучаемый антимикробный материал ориентируют в основном перпендикулярно потоку излучения.

15. Способ по любому из пп.1, 3 или 6, где упомянутый материал помещают во время облучения рядом с диэлектрическим материалом.

16. Способ по любому из пп.1, 3 или 6, где упомянутый материал помещают во время облучения между поверхностями оксида кремния.

17. Способ достижения антимикробного эффекта в спиртовом или водном электролите, который включает (а) получение такого серебряного материала, который образует ионы комплекса серебра, отличные от  $Ag^+$ ,  $Ag^{+2}$ ,  $Ag^{+3}$ ,  $Ag(OH)_2^-$ ,  $Ag_2(OH)_3^-$  или  $Ag_3(OH)_4^-$ , в количестве, достаточном для достижения антимикробного эффекта при контакте со спиртовым или водным электролитом, который выше, чем соответствующий эффект, продуцируемый эквивалентным количеством серебра в виде  $Ag^+$ , и (б) приведение серебряного материала в контакт с обрабатываемым спиртовым или водным электролитом, который вызывает высвобождение комплексных ионов серебра.

18. Способ по п.17, где упомянутый серебряный материал образует один или более комплексных ионов серебра  $Ag(CN)_2^-$ ,  $AgCN_{aq}$  (ионная пара),  $Ag(NH_3)_2^+$ ,  $AgCl_2^-$  и  $Ag(S_2O_3)_2^{3-}$ , при контакте со спиртовым или водным электролитом.

19. Способ по п.18, где серебряный материал готовят в виде порошка, раствора или суспензии, содержащих один или более комплексных ионов серебра.

20. Способ по п.17, где упомянутый серебряный материал представляет собой тонкозернистый или нанокристаллический порошок.

21. Способ по любому из пп. 17, 18 или 19, где упомянутый серебряный материал готовят в виде антимикробного покрытия на медицинском устройстве.

22. Способ по любому из пп.17, 18 или 19, где упомянутый серебряный материал получают в виде порошка для использования в антимикробной композиции для местного применения.

23. Способ по п.17, где упомянутый серебряный материал образует один или более комплексных ионов серебра  $Ag(CN)_2^-$ ,  $AgCN_{aq}$  (ионная пара),  $Ag(NH_3)_2^+$ , при контакте со спиртом или электролитом.

24. Способ по п.19, где упомянутый серебряный материал образует один или более комплексных ионов серебра  $Ag(CN)_2^-$ ,  $AgCN_{aq}$  (ионная пара),  $Ag(NH_3)_2^+$ , при контакте со спиртом или электролитом.

25. Антимикробная форма серебряного материала, полученная способом по п. 17, отличающаяся тем, что серебряный материал представляет собой порошок, раствор или суспензию, содержащие комплексные ионы серебра, другие нежели  $Ag^+$ ,  $Ag^{+2}$ ,  $Ag^{+3}$ ,  $Ag(OH)_2^-$ ,  $Ag_2(OH)_3^-$  или  $Ag_3(OH)_4^-$ , в количестве, обеспечивающем при контакте со спиртовым или водным электролитом больший антимикробный эффект, чем эффект, производимый эквивалентным количеством серебра в виде  $Ag^+$ .

26. Материал по п.25, где серебряный материал содержит один или более комплексных ионов серебра  $Ag(CN)_2^-$ ,  $AgCN_{aq}$  (ионная пара),  $Ag(NH_3)_2^+$ ,  $AgCl_2^-$  и  $Ag(S_2O_3)_2^{3-}$ .

27. Тонкозернистый антимикробный материал, отличающийся тем, что включает один или более антимикробных металлов или их сплавов, или соединений в форме тонкозернистого порошка с размером гранул менее 200 нм и имеет атомную неупорядоченность, достаточную для длительного высвобождения при контакте материала со спиртовым или водным электролитом атомов, ионов, молекул или кластеров, содержащих, по крайней мере, один металл в концентрации, достаточной для обеспечения местного антимикробного эффекта, при этом антимикробный металл образуется в матрице, содержащей атомы, или молекулы другого материала, выбираемого из инертных биологически совместимых металлов, кислорода, азота, водорода, бора, серы, галогена и оксидов, нитридов, карбидов, боридов, сульфидов и галогенидов одного из или обоих антимикробного металла или инертного биосовместимого металла.

28. Антимикробный материал по п.27, где антимикробный металл выбирают из группы, состоящей из Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi, Zn или их сплава, или соединения, и где биосовместимый металл выбирают из группы, включающей Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zn, Mo, Si или Al.

29. Антимикробный материал по п.28, где антимикробный металл выбирают из Ag, Au, или Pd и где биосовместимый металл выбирают из Ta, Ti или Nb.

30. Антимикробный материал по п.27, содержащий в основном чистое металлическое серебро, оксид серебра и захваченные или абсорбированные атомы кислорода.

31. Антимикробный материал по любому из пп. 27, 28, 29 или 30 в форме нанокристаллического порошка, имеющего размер зерен менее, чем около 20 нм.

32. Антимикробный материал по любому из пп.27, 28, 29 или 30 в форме тонкозернистого порошка, имеющего размер зерен менее чем около 140 нм.

33. Антимикробный материал по п.27, где антимикробный металл представляет собой серебро, или его сплав, или соединение и где материал обладает остаточным положительным потенциалом, измеренным по отношению к стандартному насыщенному каломельному электроду в 1М NaOH, характеризуется отношением температуры его рекристаллизации к температуре его плавления, в градусах К (Т рек./Т пл.), составляющим менее 0,33 и при контакте со спиртовым или водным электролитом длительно высвобождает атомы, ионы, молекулы или кластеры, содержащие серебро в концентрации, достаточной для обеспечения локального антимикробного эффекта.

34. Материал по п.33, отличающийся тем, что отношение температуры его рекристаллизации к температуре его плавления, в градусах К(Т рек./Т пл.), составляет менее чем около 0,3.

35. Материал по п.33, отличающийся тем, что имеет температуру рекристаллизации менее чем около 140°C.

36. Материал по п.35, отличающийся тем, что имеет размер зерен менее чем около 200 нм.

37. Материал по п.35, отличающийся тем, что имеет размер зерен менее чем около 140 нм.

38. Материал по п.35, отличающийся тем, что имеет размер зерен менее чем около 90 нм.

39. Материал по п.35 в форме нанокристаллического порошка.

40. Материал по п.36 или 39 в форме смеси по существу чистого металлического серебра и оксида серебра.

41. Материал по п.36 или 39 в форме смеси по существу чистого металлического серебра и абсорбированных, захваченных или прореагировавших атомов или молекул кислорода.

42. Материал по п.41 дополнительно включающий оксид серебра.

43. Способ получения тонкозернистого антимикробного материала, отличающийся тем, что один или более антимикробный металл осаждают в форме порошка паровым осаждением на охлажденный субстрат в матрицу с атомами или молекулами другого материала с получением материала, имеющего атомную неупорядоченность,

обеспечивающую при контакте порошка со спиртовым или водным электролитом длительное высвобождение ионов, атомов, молекул или кластеров, по крайней мере, одного из антимикробных металлов в спиртовой или водный электролит в концентрации, достаточной для достижения локального антимикробного эффекта, при этом другой материал выбирают из группы, содержащей инертные биологически совместимые металлы, кислород, азот, водород, бор, серу, галогены и оксиды, нитриды, карбиды, бориды, сульфиды и галогениды и/или гидрид антимикробного металла или инертного биосовместимого металла.

44. Способ по п.43, где антимикробный металл выбирают из группы, состоящей из Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi, Zn или их сплавов, или соединений одного или более из этих металлов и где биосовместимый металл выбирают из группы, включающей Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zr, Mo, Si и Al, или сплавы, или соединения одного или более из этих металлов.

45. Способ по п.43, где антимикробный металл выбирают из Ag, Au, Pd и где биосовместимый металл выбирают из Ta, Ti и Nb.

46. Способ по п.45, где при паровом осаждении в атмосферу рабочего газа вводят кислород с тем, чтобы атомы или молекулы кислорода захватывались или абсорбировались матрицей.

47. Способ по п.46, где осаждаемый антимикробный металл представляет собой по существу чистое металлическое серебро или оксид серебра и где кислород может вводиться в атмосферу рабочего газа так, что осажденный материал включает по существу чистое металлическое серебро и либо оксид серебра, либо оксид серебра и атомы или молекулы захваченного или абсорбированного кислорода.

48. Способ по любому из пп.43, 44 или 45, где материал осаждают в виде тонкозернистого порошка.

49. Способ по любому из пп.43, 44 или 45, где материал осаждают в виде нанокристаллического порошка.

50. Способ по любому из пп.43, 44 или 45, где материал осаждают в виде нанокристаллической пленки.

51. Способ по любому из пп.43, 44 или 45, где тонкозернистый антимикробный материал имеет размер зерен менее чем около 200 нм.

52. Способ по любому из пп.43, 44 или 45, где тонкозернистый антимикробный материал имеет размер зерен менее чем около 140 нм.

53. Способ по любому из пп.43, 44 или 45, где тонко гранулированный антимикробный материал имеет размер зерен менее чем около 90 нм.

Приоритет по пунктам:

18.11.93 - по пп.1 - 16 и 27 - 53;

02.02.94 - по пп.17 - 26.

Таблица 1

Антимикробное действие различных образцов из серебра  
или с серебряным покрытием, определенное с применением  
*Staphylococcus aureus*

Образец	% серебра	Угол нанесения	Давление рабо- чего газа (мТорр)	Откорректирован- ная зона ингиби- рования (мм)
-----				
Листовое				
серебро	99+	-	-	<0.5

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2

Серебряная

проволока

(0.0045") 99+ - - <0.5

Образец

с серебряной

мембраной 99+ - - <0.5

Тонкий слой,

нанесенный

напылением 99+ нормальный (90°) 0.9 (7) <0.5

Тонкий слой,

нанесенный

распылением 99+ 50° 0.9 (7) <0.5

Тонкий слой,

нанесенный

напылением 99+ 10° 0.9 (7) <0.5

Тонкий слой,

нанесенный

напылением 99+ нормальный (90°) 4 (30) 6.3

Тонкий слой,

нанесенный

напылением 99+ 50° 4 (30) 6.3

Тонкий слой

нанесенный

напылением 99+ 10° 4 (30) 6.3

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2

Таблица 2

Антимикробный эффект различных нанесенных напылением  
серебряно-медных сплавов, определенный с применением  
*Staphylococcus aureus*

Образец	% серебра	Угол нанесения (°)	Давление рабо- чего газа (мТорр)	Откорректирован- ная зона ингиби- рования (мм)
---------	-----------	-----------------------	--	--

1	50	нормальный (90°)	1.0 (7.5)	< 0.5
---	----	------------------	-----------	-------

2	50	нормальный (90°)	4 (30)	16
---	----	------------------	--------	----

3	50	10	4 (30)	19
---	----	----	--------	----

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2

Таблица 3

Концентрация серебра в синтетической моче как функция  
времени инкубирования

концентрация серебра мкг/мл		
Время инкубации (дни)	Давление рабочего газа аргона 0.9 Па (7 мТорр)	Давление рабочего газа аргона 4 Па (30 м Торр)
0	НО <sup>1</sup>	НО
1	0.89	1.94
3	1.89	2.36
10	8.14	23.06

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2

ТАБЛИЦА 4

Защита поверхности от *Staphylococcus aureus* под действием металла палладия, нанесенного напылением

Образец	Давление при распылении Па (мТорр)	Угол падения	Антимикробное действие
1	0.9 (7)	90° (нормальный угол)	Более 90% поверхность покрыто растущими бактериями
2	0.9 (7)	10° (царапающий угол)	20-40% поверхности покрыто растущими бактериями
3	4 (30)	90° (нормальный угол)	Менее 10% поверхности покрыто растущими бактериями

RU 2 1 6 7 5 2 6 C 2

RU 2 1 6 7 5 2 6 C 2

Таблица 5

Условия распыления с помощью ДС магнетрона при нанесении  
анти-Микробных покрытий

Образцы, покрываемые напылением в коммер- ческом азоте.	Образцы, покрываемые напыле- нием в смеси А /02 (99/1, вес%)
Мощность 0,1 Кватт;	Мощность 0,5 Кватт;
Распылитель Ag, диаметр 20,3см	Распылитель Ag, диаметр 20,3см
Давление аргона: 0,7 Па (5 мТ)	Давление Ar/O <sub>2</sub> : 5,3 Па (40 мТ)
Полный массовый поток газа: 700 ст. см <sup>3</sup> /мин	Полный массовый поток газа: 700 ст. см <sup>3</sup> /мин
Исходная температура субстрата: 20°С.	Исходная температура субстрата: 20°С.
Расстояние катод/анод: 40 мм	Расстояние катод/анод : 100мм
Толщина пленки: 2500 А°	Толщина пленки: 3000 А°

Таблица 6

Условия распыления

Распылитель	: 99,99% Ag, диаметр 20,3 см
Рабочий газ	: Ar/O <sub>2</sub> , 80/20 вес%
Давление рабочего газа	: от 0,3 до 6,7 Па (2,5-50 мТорр)
Полный массовый поток газа	: 700 ст. см <sup>3</sup> /мин
Мощность	: от 0,1 до 2,5 Кватта
Температура субстрата	: от -5 до 20°С
Расстояние анод/катод	: от 40 до 100 мм
Основное давление	: менее $5 \times 10^{-4}$ Па ( $4 \times 10^{-6}$ Торр).



Таблица 7

Чувствительность широкого спектра микроорганизмов  
к силиконовым пластинкам, покрытым серебром<sup>+</sup>

Организм	Источник	Откорректированная зона ингибирования (мм)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> RC-455	кровь	10
<i>Bacillus licheniformis</i> R-2138	большеберцовая кость	6
<i>Corynebacterium</i> sp R-594	голень	10
<i>Listeria ionocytogenes</i> R-590	кровь	5
<i>Enterococcus faecalis</i> SR-113	кость	5
<i>Streptococcus bovis</i> SR-62	кровь	10
<i>Escherichia coli</i> R-1878	моча	11
<i>Klebsiella ozonae</i> R-308/90	брюшная полость	10
<i>Enterobacter cloacae</i> R-1682	неизвестный	8
<i>Proteus vulgaris</i> 3781	моча	4
<i>Providencia stuartii</i> U-3179	моча	8
<i>Citrobacter freundii</i> C-3122/90	моча	7
<i>Salmonella typhimurium</i> ER-1154	моча	6
<i>Serratia marcescens</i> R-850	мокрота	6

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> U-3027	моча	10
<i>Xanthomonas maltophila</i> 90-10B	неизвестный	9
<i>Aeromonas caviae</i> R-1211	рана	5
<i>Branhamella catarrhalis</i> R-2681	неизвестный	12

+Осаждение серебра

Таблица 8

Условия, применяемые для нанесения антимикробных покрытий  
напылением с помощью DC-магнетрона

Рабочий газ	Давление рабочего газа, Па (мТорр)	Мощность	Температура субстрата	Расстояние катод/анод	Откорректированная зона ингибирования
Коммерческий аргон	1,3 (10)	0,5 Кватт	-10°C	100 мм	0мм
Ar, пропускаемый через H <sub>2</sub> O	1,3 (10)	0,5 Кватт	-10°C	100 мм	8мм

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2

Таблица 9

Воздействие гамма-облучения на биологическую активность  
антимикробных покрытий

Доза гамма-облучения (мегарады)	Откорректированная зона ингибирования (мм)
0	11
1	14
2	17
4	20

Таблица 10

Сравнительный антимикробный эффект  $Ag^+$   
и ионов комплексов серебра

Опытный раствор	Зона ин- гибиро- вания (мм)	Содержание серебра (ppm)		
		В диске	Под диском	Край зоны ингибирования
$AgNO_3$	6	9000	100	1,8
$Ag(NH_3)_2^+$	18	7300	221	1,7
$Ag(CM)_2^-$	70	1400	420	4,3
$Ag(S_2O_3)_2^-$	36	+	+	+
$Ag(\text{белок})$	6	+	+	+

+ - Не измеряли

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2

Таблица 11

Условия напыления	Пленка 1	Пленка 2	Пленка 3
Напыление:	99,99% Ag	99,99% Ag	99,99% Ag
Рабочий газ:	Ar/O <sub>2</sub> , 99/1 вес%	Ar/O <sub>2</sub> , 99/1 вес%	Ar/O <sub>2</sub> , 99/1 вес%
Давление рабочего газа	0,7 Па	5,3 Па	5,3 Па
Полный массовый поток	700 ст.см <sup>3</sup> /мин	700 ст.см <sup>3</sup> /мин	700 ст.см <sup>3</sup> /мин
Мощность:	0,5 Кватт	0,5 Кватт	0,05 Кватт
Температура субстрата:	21°C	21°C	21°C
катод/анод:	100 мм	100 мм	100 мм

Таблица 12

## Антимикробный эффект серебряных покрытий

Исследуемая пленка	Форма серебра	Зона ингибирования (мм)	Содержание серебра (ppm)	
			Под пленкой	На краю зоны

Пленка 1	Ag <sup>+</sup>	2	35	0,8
Пленка 2	AgX <sup>1</sup>	12	8,5	0,7
Пленка 3	Ag <sup>+</sup> + AgX <sup>1</sup>	12	654	0,4

<sup>1</sup>AgX представляет собой комплексный серебряный ион или ионную пару.

Таблица 13

Антимикробный эффект смеси серебряного порошка/ $\text{NaCl}$ 

Гранулы	Сжатие кг (фунт)	Размер зоны ингибирования
$\text{Ag} + 25\% \text{NaCl}$	454 (1000)	26 мм
$\text{Ag} + 25\% \text{NaCl}$	1361 (3000)	20 мм
$\text{Ag} + 25\% \text{NaCl}$	2268 (5000)	19 мм
$\text{Ag}$ порошок	454 (1000)	21 мм

Таблица 14

Условия роста в серебряных покрытиях, наносимых напылением

ИД номер	Условия роста	
	Состав газа	Давление Па (мТорр)
		Мощность (кВатт)
1 99% $\text{Ar}$ , 1% $\text{O}$		0,10
2 99% $\text{Ar}$ , 1% $\text{O}$		0,50
3 99% $\text{Ar}$ , 1% $\text{O}$		0,05

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2

4	99% Ag, 1% O	5,3 (40)	0,10
5	99% Ag, 1% O	5,3 (40)	0,50
6	80% Ag, 20% O	5,3 (40)	0,10

Таблица 15

Структурные характеристики серебряных антимикробных покрытий, нанесенных напылением

Условия роста		При осаждении			
ИД номер	Размер зерна (нм)	Примесь Концентрация в атомных%	Остаточный потенциал мВ, против НКЭ <sup>1</sup>	Дефекты	Откорректированная зона ингибирования (мм)
1	37	5,5	+125	Ростовые двойники	9
2	148	0	-342	-	2
3	21	20,0 <sup>+</sup>	+150	Ростовые двойники	10
4	19	8,0	+135	Ростовые двойники	7
5	41	3,4	+131	Ростовые двойники	9
6	22	58,0 <sup>+</sup>	+146	-	8

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2

Цельное > 200 0 -170 - < 1  
серебро

<sup>+</sup> в виде AgO<sub>2</sub>

<sup>1</sup> эти значения варьируют в пределах ±20 мВ

- не измеряли

Таблица 16

Структурные характеристики антимикробных серебряных  
покрытий после отжига

Условия роста		Отжиг при 140°С, 90 минут			
ИД номер	Размер зерна (нм)	Примесь Концент- рация в атомных%	Остаточный потенциал, мВ, против НКЭ <sup>1</sup>	Дефекты	Откорректиро- ванная зона ингибирования (мм)
1	91	-	-6	Отжиговые двойники	1
2	135	0	-224	Отжиговые двойники	0
3	130	16,0 <sup>+</sup>	+121	Отжиговые двойники	10
4	73	0,8	+33	ОТЖИГОВЫЕ двойники	8
5	132	0,7	-29	Отжиговые двойники	0

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2

6	-	31,0 <sup>+</sup>	+127	-	8
---	---	-------------------	------	---	---

---

Цельное

серебро	>200	0	-170	-	<1
---------	------	---	------	---	----

---

<sup>+</sup> в виде  $Ag_2O$

1 эти значения варьируют в пределах  $\pm 20$  мВ

- не измеряли



Фиг.2

RU 2167526 C2

RU 2167526 C2